MARBURG

1968

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik in Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. M. Schwaiger

THESIS

Intrazelluläre Elektrolytänderungen nach Gabe eines Elektrolytschleppers

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps - Universität zu Marburg

vorgelegt von

Marlis Kretzschmar
aus Berlin

Marburg 1968

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik in Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. M. Schwaiger

Intrazelluläre Elektrolytänderungen nach Gabe eines Elektrolytschleppers

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps - Universität zu Marburg

vorgelegt von

Marlis Kretzschmar

aus Berlin

Marburg 1968

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 29.2.1968
gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

Dekan: Prof. Dr. med. R. Siegert
Referent: Priv. Doz. Dr. med. I. Staib
Correferent: Prof. Dr. med. M. Schwaiger

Disposition :

1.	Einleitung	S. 1
2.	Versuchsanordnung und Untersuchungsmethoden	S. 7
3.	Ergebnisse	S. 15
4.	Diskussion	S. 22
5.	Zusammenfassung	S. 34
6.	Literaturverzeichnis	S. 36

Experimente abgeschlossen März 1966

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153305_0091

Verzeichnis der Tabellen :

Tab. 1	IZR-Elektrolyte nach K-Mg-Asparaginat und K-Mg-Chlorid (Versuchsanordnung)	nach S. 7
Tab. 2	IZR-Elektrolytänderungen nach 300 mg K-M-A/kg i.p. (Feuchtgewicht)	nach S. 15
Tab. 3	IZR-Elektrolytänderungen nach 1000 mg K-M-A/kg i.p. (Feuchtgewicht)	
Tab. 4	Signifikanzen (1000 mg K-M-A/kg, Feuchtgewicht)	
Tab. 5	Elektrolytänderungen nach 1000 mg K-M-A/kg i.p. (Trockengewicht)	
Tab. 6	Signifikanzen (1000 mg K-M-A/kg, Trockengewicht)	
Tab. 7	Gegenüberstellung der Kalium-Änderungen bei Berechnung auf Feucht- und Trockengewicht	S. 16
Tab. 8	IZR-Elektrolytänderungen nach 1000 mg K-Mg-Chlorid/kg i.p. (Feucht- und Trockengewicht)	nach S. 17
Tab. 9	Änderungen des Membranpotentials	" S. 18
Tab. 10	Änderungen der Gesamtbase	" S. 18
Tab. 11	Änderungen des Gesamtgewebswassers	" S. 19
Tab. 12	Resistenzbestimmung der Ratten-Erythrozyten	S. 20
Tab. 13	Freies Hämoglobin im Rattenserum	S. 21
Tab. 14	Tatsächlicher Bestand an K_i in Muskel, Leber, Niere und Herz	nach S. 27

Verwendete Abkürzungen :

EZR = Extrazellulärraum

IZR = Intrazellulärraum

$K_{i \text{ bzw. } e}$ = } intra- bzw. extrazelluläre
$Na_{i \text{ bzw. } e}$ = } Konzentration des betreffenden Ions

K-M-A = Kalium-Magnesium-D,L-Asparaginat

K-Mg-Cl = Kalium-Magnesium-Chlorid

m = Mittelwert

n = Zahl der Untersuchungen

s = Streuung des Kollektivs

x_i = Einzelwert

1. Einleitung :

1.1. Definition und Voraussetzungen :

Unter einem Elektrolytschlepper ist eine Substanz zu verstehen, die gezielt Kationen in die Zelle einzuschleusen vermag (38). Voraussetzung für die Wirksamkeit einer solchen Substanz ist ein Schleppermolekül mit besonderen Eigenschaften : es sollte eine möglichst große Zellaffinität besitzen und für den Zellstoffwechsel von Bedeutung sein, da nur so eine genügende Menge der Verbindung - und mit ihr das Kation - in der Zelle erscheint. Trophotrope oder glukoplastische Eigenschaften des Schleppers werden als besonders günstig angesehen (37). Im extrazellulären Bereich sollte die Verbindung in wenig dissoziierter Form vorliegen und erst nach Passieren der Zellmembran, wenn die anionische Komponente in den Zellmetabolismus eintritt, das Kation freisetzen (38).

Als Kationen haben Kalium- und Magnesium-Ionen besonders große Bedeutung, da sie das Stoffwechselgeschehen der Zelle und damit ihre Funktionstüchtigkeit entscheidend beeinflussen. In der Zelle überwiegen K^+- und Mg^{++}-Ionen als Kationen bei weitem, ihre intrazelluläre Konzentration ist 20 - 25 bzw. 6-8 mal höher als im Serum. Etwa 98 % des Gesamtkaliumbestandes des Organismus finden sich intrazellulär, so ist Kalium der wichtigste Alkaliträger der Zelle (5). Bekannt ist seine Bedeutung für die neuromuskuläre Erregbarkeit und das elektrische Zellpotential (44).

Im Zellstoffwechsel hat Kalium wahrscheinlich vor allem Katalysatorfunktion. So läuft z.B. die Brenztraubensäure-Phosphorylierung nur in Gegenwart von Kaliumionen ab (29). Für die Nervenzelle fand Quastel (42) ebenfalls eine Abhängigkeit von der Kaliumionen-Konzentration für Glucose-Stoffwechsel, Stoffwechsel energiereicher Phosphate und Transaminierung. Ebenso ist wahrscheinlich die Funktion zellulärer O_2-aufnehmender Fermente an die Gegenwart von Kaliumionen gebunden (22). Greeff und Mitarb. (17) gelang an Katzenerythrozyten der Nachweis einer durch Na^+

und K^+ aktivierbaren Membran-ATP-ase, die als Teil des Carrier-Systems für den aktiven Kationentransport angesehen wird. Magnesiumionen sind für Glycolyse und Gärung neben Diphosphopyridinnucleotid und Adenylsäure notwendig, indem sie die Brenztraubensäuredecarboxylase aktivieren (30), weiterhin werden die alkalischen Phosphatasen, die wahrscheinlich Metallproteide sind, durch zweiwertige Metalle, vor allem durch Mg^{++} aktiviert (30). Die besonders für den Intermediärstoffwechsel wichtigen Kinasen oder phosphatübertragenden Fermente sind ebenfalls von Mg-Ionen abhängig. Auch für den Kontraktionsvorgang des Actin-Myosin-Systems des Skelettmuskels sind neben K^+-Ionen Mg^{++}-Ionen von größter Bedeutung (Lit. bei Leuthardt, 30).
Eine aktive Behandlung von Stoffwechsel- und Elektrolytstörungen der Zelle erscheint demnach mit K- und Mg-Schleppern sehr sinnvoll.

1.2. Überblick über die wichtigsten bisherigen Veröffentlichungen :

Das Problem der gezielten, intrazellulären Elektrolyteinschleppung auf chemotherapeutischem Wege griffen Nieper und Blumberger 1956/57 auf, zunächst mit der Absicht, K- und Mg-Ionen in Tumorzellen einzuschleusen, da nach Ansicht von v. Nida (35) die entartete Zelle besonders an Mg-, Ca- und K-Ionen verarmt. Gleichzeitig mit der lokalen sollte eine allgemeine Therapie verbunden werden, um den gestörten Elektrolythaushalt des " Wirtsorganismus " zu normalisieren (37). Durch Arbeiten von Selye und Bajusz (1, 46, 47, 48) wurde die Möglichkeit der Verhütung experimenteller Herzmuskelnekrosen durch K- und Mg-Ionen klar herausgestellt. Damit war ein Weg gewiesen, der auch für die Behandlung gewisser Herzerkrankungen beim Menschen beschritten werden konnte.
Etwa zur gleichen Zeit begann in Frankreich eine Arbeitsgruppe um H. Laborit mit klinischen und experimentellen Untersuchungen über die Salze der Asparaginsäure, primär mit dem Ziel, die Stoffwechselfunktionen der Asparaginsäure zu

untersuchen (23). Da die Asparaginsäure selbst unlöslich ist, kamen ihre sehr leicht löslichen Salze zur Anwendung : K-Asparaginat, Mg-Asparaginat, Fe-Asparaginat und eine Kombination von K- und Mg-Asparaginat (Mg-Lösg. 6 %ig, K-Lösg. 4 %ig), die sich bei den Untersuchungen am effektvollsten erwies. So verlängert K-M-A bei i.p. Applikation hoher Dosen von Ammoniumchlorid bei der Ratte das Intervall bis zum Auftreten der ersten Intoxikationserscheinungen bzw. bis zum Eintritt des Todes bedeutend (55). Im Rattenschwimmversuch kommt es nach K-M-A nicht zu der sonst beobachteten signifikanten NH_3-Erhöhung im Blut, der NH_3-Spiegel bleibt vielmehr im Normalbereich (24). Wird z.B. die vordere Coronararterie am Kaninchenherzen unterbunden, tritt entweder der Tod der Tiere ein oder es zeigen sich die typischen Vorderwandinfarktzeichen im EKG, nach K-M-A überleben praktisch alle Tiere und die EKG-Veränderungen werden vermindert oder völlig unterdrückt (56). Diese Effekte wurden von den Autoren im wesentlichen als Folge der Stimulierung des Citronensäure- und Harnstoffzyklus durch die Asparaginsäure aufgefaßt.

Auf der Suche nach Substanzen, die für eine Schlepperfunktion geeignet schienen, kam Nieper zunächst auf Mg-Verbindungen von Vitaminen. Untersuchungen mit Mg-Ascorbat ergaben jedoch, daß diese Verbindung zu stark dissoziiert und die Aufnahme undissoziierten Ascorbats in die Zellen nur sehr gering ist (37).

Besonders interessant als anionische Komponente einer Elektrolytschlepper-Verbindung schienen Aminosäuren, wie Phenylalanin, p-amino-Benzoesäure und Zystein, mit deren K- und Mg-Salzen Nieper und Blumberger orientierende Untersuchungen unternahmen (37). Als noch bedeutsamer erwiesen sich die beiden sog. glukoplastischen Aminosäuren Arginin und Asparaginsäure, von denen letztere billig herzustellen ist und deshalb vorwiegend für experimentelle Untersuchungen herangezogen wird (37).

Ein Gemisch von Kalium-D,L-Asparaginat und Magnesium-D,L-Asparaginat im Verhältnis 50 : 50 = K-M-A wurde in Deutschland zuerst von Köhler herausgebracht (1). Neben Kalium und Mag-

---

(1) jetzt: Inzellon R Köhler-Chemie, Alsbach/Bergstraße

nesium sind noch Asparaginate anderer Metalle (Cn, Mn, Zn, Co) in geringen Mengen in dem Präparat vorhanden. Die LD_{50} beträgt bei der Ratte bei i.p. Injektion 2,0 g/kg für K-Asparaginat und 3,5 g/kg für Mg- Asparaginat (45). Die Toxizität von K-M-A - bezogen auf den Kaliumgehalt - ist (nach Untersuchungen an Mäusen und Ratten) nur bei i.v. Applikation signifikant geringer als die von KCl.
Am Meerschweinchen wurde bei langsamer i.v. Infusion von K-M-A - aber auch schon von K-Mg-Chlorid - die Giftigkeit des Kaliums im Vergleich zu KCl signifikant vermindert, was offenbar durch den Zusatz von Mg^{++} bedingt ist (18).
Weitere experimentelle Untersuchungen ergaben, daß alimentär bedingte Herzmuskelschädigung und Hypertonie bei der Ratte durch tägliche K-M-A-Applikation verhindert werden kann. (49). Die entscheidende Rolle bei dieser Schutzwirkung sollen die K- und Mg-Ionen spielen, während die Bedeutung der Asparaginsäure wohl im Intermediärstoffwechsel zu suchen ist; denn sie hat, verglichen mit Chlorid- und Citratanionen (13), die günstigste Wirkung. Durch K-M-A ließen sich ebenfalls EEG-Veränderungen (Frequenzerhöhung, Amplitudenabnahme, Auftreten von Spikes), wie sie als Ausdruck einer gesteigerten zentralen Erregbarkeit bei Ratten nach Verfütterung besonders Na- und Cl-reicher, aber K- und Mg-armer Diät auftreten, unterdrücken (39). Gleichzeitig fehlten auch die sonst später auftretenden Myocardläsionen, die durch die erhöhte zentrale Erregungslage mitbedingt sein sollen.
Nach Messungen verschiedener Größen des Intermediärstoffwechsels am Skelettmuskel nach L-K-M-A-Applikation kamen japanische Autoren (33) zu dem Schluß, daß K-M-A möglicherweise zu einer Einsparung von ATP führt, das anschließend für die Repolarisation der Zellmembran zur Verfügung steht.
Nach einer anderen Arbeit der Autoren (34), bei der das unterschiedliche Verhalten von L- und D-K-M-A im Stoffwechsel des Skelettmuskels untersucht wurde, ergab sich eine wahrscheinlich enge Kopplung von L-K-M-A an den Elektrolyttransport, D-K-M-A soll dagegen die ATP-Synthese fördern.

Beim experimentellen, durch NH_4Cl-Vergiftung hervorgerufenen Lungenödem konnten Szám und Hollós (52) nach dreitägiger Vorbehandlung mit K-M-A einen signifikanten, konvulsionshemmenden und protektiven Effekt gegen das Lungenödem erzielen und damit die Ergebnisse von Laborit u. M. bestätigen. Interessante Beobachtungen liegen auch über die Wirkung des Magnesium-Asparaginat vor.
Görög und Szporny (15) haben die MA-Wirkung auf den Glucose- und Fettstoffwechsel untersucht und dabei eine Erhöhung der freien Fettsäuren nach MA-Applikation gefunden, deren Ursache möglicherweise in einer Hemmung der Glucoseoxydation zu suchen ist. Bei Durchströmung isolierter Katzenherzen fand sich nämlich eine starke Hemmung von Glycolyse und Citronensäure-Zyklus, die nach KA-Applikation aber nicht nachweisbar war.
Bei der Untersuchung der MA-Wirkung auf die Coronardurchblutung vonKatzenherzen konnte als bedeutendste Tatsache eine capilläre Strömungsbeschleunigung und eine periphere Widerstandsverminderung festgestellt werden, ohne daß Blutdruck und Minutenvolumen geändert werden. Es fand sich auch ein Coronarspasmen verhütender Effekt, besonders nach Hypertensin. Diese Wirkungen von MA wurden auf die aus organischer Bindung abgespaltenen Mg-Ionen zurückgeführt (16).
Über Ergebnisse intrazellulärer Elektrolytmessungen sind bisher erst wenige Mitteilungen bekannt geworden (51, dort weitere Lit.). Ein Hauptgrund dafür war, daß die Bestimmungsmethoden intrazellulärer Elektrolyte technisch kompliziert und zeitraubend waren und dennoch in ihrer Genauigkeit oft zu wünschen übrig ließen (7). Die von Burck 1961 (7) ausgearbeitete Methode brachte hier einen wesentlichen Fortschritt.

1.3. Problemstellung:

Bei den Untersuchungen über Effekt und Wirkungsmechanismus von Elektrolytschleppern wurden bisher nur extrazelluläre Elektrolytänderungen oder Bestimmungen anderer Stoffwechselgrößen als Kriterien herangezogen. Da aber für die Schlepperwirkung nur intrazelluläre Elektrolytänderungen beweisend sind, erschien deren Bestimmung als notwendig.

Folgende Fragen sollten daher experimentell untersucht werden :

a) Ergeben sich Änderungen im intrazellulären Kalium- und Natriumgehalt verschiedener Gewebe bzw. Organe (Skelettmuskel, Leber, Niere, Herz) gesunder Ratten nach K-M-A-Applikation entgegen dem physiologischen Gefälle ?

b) Wie ändert sich das extrazelluläre im Verhältnis zum intrazellulären Kalium nach Gabe einer Elektrolytschlepper-Verbindung ?

c) Sind Änderungen der intrazellulären Kalium-Konzentration auch nach Verabfolgung von K-Mg-Chlorid in äquimolarer Dosis nachweisbar ?

d) In welchen Organen oder Geweben sind die Veränderungen besonders deutlich ?

2. Versuchsanordnung und Untersuchungsmethoden :

2.1. Tiermaterial: Es wurden 141 weiße, weibliche Ratten mit einem Gewicht zwischen 220 und 350 g (Stamm Siv 50 Kslg. der Fa.S.Ivanovas, Kissleg/Allgäu) verwendet. Die Tiere wurden mit Altromin R (Fa. Altrogge, Lage b/Lippe) gefüttert. H_2O ad libitum.

Verwendete Substanzen :

Es wurden folgende Substanzen für den Hauptversuch verwendet:

K-Mg-D,L-Asparaginat, Handelsname: Inzellon R

Zusammensetzung:

500 mg	Kalium-D,L-Asparaginat	=	2,775	mval Kalium
500 mg	Magnesium-D,L- "	=	1,390	mval Magnesium
5 mg	Kupfer-D,L- "	=	0,015	mval Kupfer
3 mg	Zink-D,L- "	=	0,0061	mval Zink
2 mg	Mangan-D,L- "	=	0,0055	mval Mangan II
2 mg	Kobalt-D,L- "	=	0,0048	mval Kobalt

K-Mg-Chlorid (Charge LK 211)

Zusammensetzung:

5 ml	enthalten	2,77	mval Kalium
	und	1,39	mval Magnesium

2.2.1. Einteilung der Serien des Hauptversuches (Tab. 1) :

Das Tiermaterial wurde in folgende Serien eingeteilt :

Serie I (n = 25, Gew. von 220 - 340 g, Durchschnittsgewicht der Tiere 256 g) diente zur Bestimmung der 0-Werte von Kalium und Natrium in Serum und den verschiedenen Geweben.

Serie II (n = 31, Durchschnittsgewicht 274 g, Gewichtsschwankungen zwischen 220 und 310 g) wurde mit dem Elektrolytschlepper Kalium-Magnesium-D,L-Asparaginat (1) in einer Dosierung von 300 mg K^+/kg behandelt. Die Tötung der Tiere erfolgte nach 1 h (n = 11), 4 h (n = 10) und 24 h (n = 10).

---

(1) Inzellon R
Hersteller: Dr. F. Köhler-Chemie, Alsbach/Bergstraße

Tab. 1

IZR - Elektrolyte nach K- Mg - Asparaginat

Versuchsanordnung
(Ratte)

Serie	n	Dosis mg/kg i.p.	K^+ mval/kg	i.p.appl.Vol. K-M-A (1) bzw. K-Mg-Cl (2) (ml)	Untersuchungen	Gewebe
I (0-Wert)	25	---	---	---	vor K-M-A	Entnahme in oberflächlicher Aethernarkose Rectus abd. li. Leber (li. Hauptlappen) Niere re. Herz (li. Ventrikel)
II	31	300	1,7	1,3 - 1,9	nach K-M-A 1, 4, 24 h	
III	54	1000	5,5	4,4 - 6,4	nach K-M-A 1, 2, 4 , 8, u. 24 h	
IV (Kontrolle)	16	1000 K-Mg-Cl	5,5	2,2 - 3,5	nach K-Mg-Cl 1, 2 h	

(1) Inzellon R

(2) Charge LK 211

Serie III (n = 54, Gewicht zwischen 220 und 320 g mit einem Durchschnittsgewicht von 262 g) wurde der Elektrolytschlepper in einer Dosierung von 1000 mg K^+/kg appliziert. Die Tötung erfolgte nach 1 h (n = 12), 2 h (n = 12), 4 h (n = 10), 8 h (n = 10), 24 h (n = 10).
Serie IV stellt die Kontrollserie dar. Es wurden 16 Tiere (Gewicht zwischen 240 und 350 g, Durchschnittsgewicht 285 g) mit Kalium-Magnesium-Chlorid (2) in einer Dosierung von 1000 mg K^+/kg behandelt. Die Tötung der Tiere erfolgte nach 1 h (n = 8) und nach 2 h (n = 8).

2.2.2. Ergänzungsversuche: Die Versuche erfolgten zur Klärung zweier Fragen: a) ist kurz nach i.p. Injektion von 1000 mg K-M-A bzw. 1000 mg K-Mg-Cl/kg eine Resistenzminderung der Erythrozyten festzustellen ? b) wie hoch ist die durchschnittliche, freie Hämoglobinmenge im makroskopisch leicht bis mittelgradig hämolytischen Rattenserum ?

Zunächst erfolgte die Resistenzbestimmung von Ratten-Erythrozyten unbehandelter Tiere (n = 5, Gewicht zwischen 250 und 300 g, Durchschnittsgewicht 282 g). Die Bestimmung wurde mit frisch entnommenem, nicht weiter behandelten Blut vorgenommen.
Eine andere Tiergruppe (n = 5, Gewicht 200 - 280 g, Durchschnittsgewicht 242 g) wurde mit 1000 mg K-M-A/kg behandelt (injiziertes Volumen K-M-A (1) zwischen 4,0 und 5,6 ml). Das Blut wurde 1 h p.inj. durch Tötung der Tiere und Entbluten gewonnen.

Die Hämoglobin-Bestimmung erfolgte in 5 Ratten-Seren (Vorbehandlung der Tiere mit 1000 mg K-M-A/kg, injiziertes Volumen K-M-A (3) 2,7 - 3,2 ml i.p., Gewicht der Tiere 270 - 320 g, Durchschnittsgewicht 290 g). Die Tötung und Gewinnung des Serums wurde 1 h nach Gabe des Elektrolytschleppers vorgenommen.

---

(1) Inzellon R (2) Charge LK 211 (3) Charge LK 208
Hersteller: Dr. F. Köhler-Chemie, Alsbach/Bergstraße

2.2.3. Folgende Substanzen kamen bei den Ergänzungsversuchen zur Anwendung :

K-Mg-D,L-Asparaginat (Charge LK 208)

Zusammensetzung:

10 ml enthalten 1 g K-D,L-Asparaginat
1 g Mg-D,L- "

Kupfer-, Zink-, Mangan-, Kobalt-Mengen wie bei Inzellon R

Hämoglobin vom Rind, 2x krist. reinst. (Serva Entwicklungslabor, Heidelberg)
Pyridin (Merck)
Natriumdithionit (Merck)

2.3. Versuchsanordnung :

Wiegen der Ratten 12 h vor Versuchsbeginn, gleichzeitig Nahrungsentzug bei ausreichender Flüssigkeitszufuhr (Leitungswasser).
Nochmaliges Wiegen direkt vor Applikation des Elektrolytschleppers, Berechnung der zu injizierenden Menge nach dem Gewicht. Während der Versuchsdauer freier Zugang zu Futter und Wasser. Tötung der Tiere nach jeweils bestimmter Zeit durch Entbluten (Aether-Narkose, Durchtrennung der Carotiden), Auffangen des Blutes im Zentrifugenglas. Entnahme der Organe durch Scherenschlag: Muskulatur (Rectus abd. li.), Leber (linker Hauptlappen), rechte Niere (Rindenbezirk mit zugehörigem Markanteil), Herzmuskel (li.Ventrikel).

2.3.1. Verarbeitung :

Die Elektrolytbestimmungen im Gewebe werden stets mit doppeltem Ansatz durchgeführt. Die Verarbeitung von Gewebe und Blut erfolgt in folgender Weise :
Gewebe : Einlegen der Organstückchen in Aluminium-Wägeschälchen, Aufbewahrung in feuchter Kammer. Sorgfältiges Abtupfen der Gewebsstücke mit Na-freiem Filterpapier (Schleicher-Schüll 589). Abwiegen von zwei benachbarten, annähernd gleich schweren Gewebsstücken (Feuchtgewicht ca. 105 - 140 mg).
Trocknen des Gewebes bei 80 - 90° C 20 - 24 Std. lang.
Nach dem Trocknen nochmaliges Wiegen der Gewebsstücke zur Bestimmung des Trockengewichtes.

Das getrocknete Gewebe wird in 50 ml-Duranglaskolben gegeben, mit 2 ml konz. Schwefelsäure (d = 1,84) versetzt, 10 Min. verascht. Nach dem Abkühlen werden einige Tropfen (4-6 Tropfen) 30 %iges Perhydrol zugesetzt und die Flüssigkeit erneut verascht. Dieser Vorgang wird so lange wiederholt, bis die Flüssigkeit wasserklar ist (ca. 2-3 mal). Die abgekühlte Flüssigkeit wird mit Aq. bidest. auf 50 ml aufgefüllt und der Inhalt gut gemischt. Na und K können direkt in dieser Verdünnung gemessen werden.

Blut : Das Blut wird gleich nach der Gewinnung zentrifugiert (4-6000 U/min. 8 Min.), das Serum abpipettiert. Dann erfolgt die Herstellung einer Verdünnung 1 : 20 für die K-Bestimmung, 1 : 200 für die Na-Bestimmung.

2.4. Elektrolyt-Messungen :

2.4.1. Die Elektrolyt-Messungen werden mit dem Flammenphotometer Eppendorf (Fa. Netheler & Hinz, Hamburg) vorgenommen.

Brenngas : Propan
Flammentemperatur 1900° C

Filter : Na 589 m/u
K 766 m/u und 769 m/u

Einstellung des Luftmanometers auf 0,5 atü, Gasdruckeinstellung auf 200 mm WS, Messung im Messbereich 100.

2.4.2. Messvorgang :

Serum : Die Messung des Serum-Kalium erfolgt in einer Verdünnung 1 : 20. Nach Elementwahl und Nullpunktregulierung wird mit der Eichlösung der Eichpunkt eingestellt, darauf die Messlösung versprüht und deren Konzentration abgelesen. Zwischen den einzelnen Messungen erfolgt jeweils eine Spülung mit Aq. bidest. Nach 3 - 4 Messungen muß der Eichpunkt nachgeprüft und gegebenenfalls neu einreguliert werden. Die Eichlösung für die Kalium-Bestimmung im Serum setzt sich zusammen aus :

10 ml Standard-Lösg.
10 ml Netzmittel=" , aufgefüllt
mit Aq. bidest. auf 200 ml.

Der Eichpunkt liegt bei 3,84 mval (= 15 mg K^+/100 ml Serum).

Die Messung des Serum-Natrium wird in einer Verdünnung 1 : 200 vorgenommen. Die Eichlösung hat folgende Zusammensetzung :

20 ml der 1 : 20 verdünnten Standardlösung
2 ml Netzmittellösung, aufgefüllt
mit Aq. bidest. auf 200 ml.

Der Eichpunkt dieser Lösung liegt bei 143,5 mval (= 330 mg Na^+/100 ml Serum).

Zusammensetzung der Standardlösung: in 1000 ml sind enthalten :

Na	3300 mg	(143,5 mval)	entspr.	8,389 g NaCl
K	150 mg	(3,84 ")	"	0,286 g KCl
Ca	100 mg	(5,0 ")	"	0,250 g $CaCO_3$

Gewebe : Für die ständigen Messungen dienen
eine 10 mg/l - K-Lösung und
eine 6 mg/l - Na- " als Eichlösungen, die aus einer Stammlösung herzustellen sind.

Die Stammlösung setzt sich zusammen aus :

25,422 mg% NaCl
19,07 mg% KCl
25,33 mg% $MgSO_4$
7,941 mg% $CaCO_3$ in 20 ml konz. HCl
10,000 mg% $(NH_4)_2HPO_4$
5,0 ml% 4%iges Formalin

Die Messung der Gewebe-Elektrolyte geschieht in gleicher Weise wie die der Serum-Elektrolyte. Die Herstellung der Eichlösung für die K-Bestimmung im Gewebe erfolgt aus

10 ml Stammlösung
3,6 ml konz. H_2SO_4,
die mit Aq. bidest. auf 100 ml aufgefüllt werden.

Der Eichpunkt liegt bei 5,1 mval/l.

Die Eichlösung für die Na-Bestimmung im Gewebe besteht aus

6 ml Stammlösung
3,6 ml konz. H_2SO_4,
mit Aq. bidest. auf 100 ml aufgefüllt.

Die Lösung hat einen Eichpunkt von 52,2 mval/l.

2.4.3. Berechnung :

Serum : Der Natrium- und Kalium-Gehalt des Serums läßt sich direkt durch Ablesen der Skala bestimmen. (Angabe in mval/l)

Gewebe : Die Berechnung des Natrium- und Kalium-Gehaltes im Gewebe, bezogen auf das Feuchtgewicht, erfolgt in 2 Stufen. Mit den abgelesenen Messwerten wird zunächst unter Berücksichtigung der Verdünnung der Messlösung der Gesamtionengehalt nach folgenden Formeln berechnet :

I) $$\frac{x \cdot 2{,}5 \cdot 1000}{\text{Frischgewicht in mg}} = \text{mval / kg K}$$

$$\frac{x \cdot 1000}{4 \cdot \text{Frischgew. in mg}} = \text{mval / kg Na}$$

x = Meßwert.

Für die Berechnung des intrazellulären Kalium- und Natriumgehaltes muß eine rechnerische Korrektur vorgenommen werden, wobei ein EZR von 15 % bei Muskel, Leber, Herz und von 20 % bei Niere angenommen wird. Damit vereinfachen sich die Formeln in folgender Weise :

II) $$Na_i = (Na_{gesamt} - Na_e \cdot 0{,}15) \cdot 1{,}17 \text{ bei EZR} = 15\ \%$$

$$Na_i = (Na_{gesamt} - \frac{Na_e}{5}) \cdot 1{,}25 \text{ bei EZR} = 20\ \%$$

Der Kaliumgehalt wird in gleicher Weise berechnet.
Für die Berechnung des K- und Na-Gehaltes, bezogen auf das Trockengewicht, wird Formel I) benutzt, dort das Frischgewicht durch das Trockengewicht ersetzt :

$$\frac{x \cdot 2{,}5 \cdot 1000}{\text{Trockengewicht}} = \text{mval / kg K}$$

$$\frac{x \cdot 1000}{4 \cdot \text{Trockengew.}} = \text{mval / kg Na}$$

2.4.4. Methodische Fehlerbreite :

Die Standardabweichung vom Mittelwert beträgt bei Doppelbestimmungen vor Beginn der Versuche für Serum-Kalium ± 1,1 %, Serum-Natrium ± 1,6 %, Gewebe-Kalium ± 4,1 %, Gewebe-Natrium ± 1,9 %, bei Beendigung der Versuche für Serum Kalium ± 1,45 % Serum-Natrium ± 0,73 %, Gewebe-Kalium ± 2,82 %, Gewebe-Natrium ± 2,2 %.

Bei allen Arbeiten wird besonders darauf geachtet, daß die Geräte, Glassachen etc. gründlich gereinigt und mehrmals mit Aq. bidest. gespült werden.

2.5. Ergänzungsversuche :

2.5.1. Die Bestimmung der Erythrozyten-Resistenz erfolgt in folgender Weise (31) :
in 20 Reagenzgläser wird je 1 ccm 0,9 %iger NaCl-Lösg. gegeben, dazu vom 2. Röhrchen an in jeweils um 1 ml ansteigenden Mengen Aq. bidest.
Berechnung der NaCl-Konzentration : 0,9 : jeweilige im Röhrchen vorhandene Gesamtmenge = % NaCl.
In jedes Röhrchen gibt man einen Tropfen frisch entnommenen Blutes, schüttelt leicht um, läßt bei Zimmertemperatur 24 Std. stehen, liest dann beginnende und totale Hämolyse ab.

2.5.2. Die Methode der Hämoglobin-Bestimmung (Flink und Watson 1942, 12) wird für das Eppendorf-Photometer modifiziert :
für den Versuchsansatz werden in einem Reagenzglas zusammengegeben

1,0 ccm Serum
6,5 " 10%ige NH_4OH
0,5 " Pyridin
2,0 " frische, wässerige $Na_2S_2O_4$-Lösg.

gut gemischt und nach 5 Min. im Eppendorf-Photometer mit Filter 405 m/u die Extinktion gegen den Leerwert abgelesen.

Der Leerwert enthält an Stelle des Serums 1 ml Aq. bidest., die übrigen Reagenzmengen sind gleich. Aus der Eichkurve kann der Hämoglobin-Gehalt abgelesen und dann auf mg% umgerechnet werden.

Anlegen der Eichkurve : Aus einer bestimmten (50 mg), bei 0° C im Exsikkator aufbewahrten Menge kristall. Rinderhämoglobins wird eine Verdünnungsreihe hergestellt. Die Bestimmung der Extinktion der jeweiligen Verdünnung erfolgt wie bei Serum, die Meßwerte werden in die Kurve eingetragen.

2.6. Statistik :

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach den

Regeln der Durchschnitts-, Streuungs- und Signifikanzberechnung. Es wird für die Berechnung der Streuung die Formel

$$s = \pm \sqrt{\frac{\sum (m - x_i)^2}{n - 1}} ,$$

für die Berechnung der Signifikanz die Größe Q

$$Q = \frac{m_1 - m_2}{\sqrt{\frac{s_1^2}{n_2} + \frac{s_2^2}{n_1}}}$$

herangezogen. Die Abgrenzung des Unterschiedes von 2 Mittelwerten erfolgt durch Vergleich von Q mit der Zufallsgrenze Z.

$$Z = 3 + \frac{10}{n_1 + n_2}$$

2 Unterschiede werden als signifikant betrachtet, wenn $Q > Z$ ist (14).

---

x_i = Einzelwert

m = Mittelwert

s = Streuung des Kollektivs

n = Zahl der Untersuchungen

3. Ergebnisse :

3.1. Elektrolyt-Veränderungen nach i.p.Applikation von 300 mg K-M-A/kg = 1,7 mval K^+/kg (Tab. 2) :
Die intrazellulären Kalium- und Natrium-Bestimmungen, die in Muskel, Leber, Herz und Niere jeweils 1, 4 und 24 h nach Injektion von K-M-A durchgeführt wurden, zeigen mit einer Ausnahme keine signifikanten Unterschiede zu den bei den 0-Tieren gefundenen Werten. Die Ergebnisse liegen praktisch im Bereich der einfachen Streuung der 0-Werte. Lediglich in der Muskulatur zeigt sich nach 24 h ein signifikanter Abfall von Kalium bei gleichzeitiger geringer Natriumerhöhung. Im Nierengewebe ist 1 h p. inj. eine mäßige Erhöhung des Kaliumwertes festzustellen, die sich aber statistisch nicht sichern läßt. In der Herzmuskulatur ist der Natriumgehalt während der ganzen Beobachtungszeit leicht vermindert.

3.2. Elektrolyt-Veränderungen nach i.p. Applikation von 1000 mg K-M-A/kg = 5,5 mval K^+/kg (Tab. 3 - 6) :
Nach dieser Dosis kommt es zu teilweise starken intra- wie extrazellulären Elektrolyt-Veränderungen, die sich z. T. auch statistisch sichern lassen (sowohl bei Berechnung auf das Feucht- wie auf das Trockengewicht).
Gegenüber dem Serum-0-Wert von 4,83 $\pm$ 0,4 mval/l findet sich 1 h p.inj. eine signifikante Erhöhung des Serum-Kalium auf 7,1 $\pm$ 0,8 mval/l bei gleichzeitiger Verminderung des Serum-Natrium-Wertes von 140,8 $\pm$ 3,2 mval/l auf 134,2 $\pm$ 3,4 mval/l. Der Natrium-Wert ist nach 2 h auf 127,9 $\pm$ 5,6 mval/l abgefallen, um im weiteren Verlauf der Beobachtungszeit wieder zur Norm anzusteigen. Nach 8 h ist er bereits annähernd normal, während der Serum-Kalium-Gehalt erst nach 24 Stunden ungefähr den Ausgangspunkt erreicht hat.
Am Skelettmuskel wird ein signifikanter Kalium-Anstieg nur bei Bezug auf das Feuchtgewicht 2 und 4 h p.inj. von K-M-A sichtbar, bei Berechnung auf das Trockengewicht läßt sich diese Signifikanz nichtmehr nachweisen. Das intrazelluläre Natrium verhält sich während der Beobachtungszeit nahezu unverändert.

Tab. 2

Intrazelluläre Elektrolytänderungen (Ratte) nach 300 mg K-M-A/kg i.p.

(bezogen auf das Feuchtgewicht)

		Kalium					Natrium				
		Serum	Muskel	Leber	Niere	Herz	Serum	Muskel	Leber	Niere	Herz
	EZR		15 %	15 %	20 %	15 %		15 %	15 %	20 %	15 %
	n	21	25	25	25	25	25	25	25	25	25
0-Wert	m	4,83	116,6	105,6	82,5	88,3	140,8	7,9	11,7	43,5	24,0
	± s	0,4	9,1	6,6	10,2	6,4	3,2	3,5	5,2	10,1	3,5
	n	9	11	11	11	11	11	11	11	11	11
1 h	m	5,0	117,9	105,8	92,2	88,4	140,9	5,9	7,4	39,0	21,5
	± s	0,4	8,5	4,6	7,4	4,2	3,0	4,2	4,1	7,4	3,4
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
4 h	m	5,0	115,6	104,0	85,1	89,4	144,3	7,6	7,9	41,7	21,3
	± s	0,6	5,1	5,7	5,2	4,3	4,5	2,3	2,1	5,4	2,3
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
24 h	m	4,8	101,3 a	102,7	84,5	86,2	140,2	11,6	7,5	38,4	21,3
	± s	0,4	6,6	5,8	5,0	3,7	2,9	4,5	1,6	5,0	1,5

Signifikanz : a Q = 4,84 Z = 3,29

Tab. 3 Intrazelluläre Elektrolytänderungen (Ratte) nach 1000 mg K-M-A/kg i.p.
(bezogen auf das Feuchtgewicht)

		Kalium					Natrium				
		Serum	Muskel	Leber	Niere	Herz	Serum	Muskel	Leber	Niere	Herz
	EZR		15 %	15 %	20 %	15 %		15 %	15 %	20 %	15 %
	n	21	25	25	25	25	25	25	25	25	25
0-Wert	m	4,83	116,6	105,6	82,5	88,3	140,8	7,9	11,7	43,5	24,0
	± s	0,4	9,1	6,6	10,2	6,4	3,2	3,5	5,2	10,1	3,5
	n	10	12	12	12	12	12	12	12	12	12
1 h	m	7,1	125,2	117,4	100,1	103,8	134,2	7,7	12,1	37,5	18,5
	± s	0,8	8,7	9,9	6,3	4,7	3,4	5,5	3,6	4,4	2,2
	n	8	12	12	12	12	12	12	12	12	12
2 h	m	5,87	126,9	107,2	99,5	102,0	127,9	8,6	20,4	36,1	19,6
	± s	0,4	9,0	6,9	6,3	4,3	5,6	6,8	4,8	5,2	3,0
	n	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10
4 h	m	5,51	129,7	102,4	96,9	104,0	134,8	8,0	26,6	40,6	21,2
	± s	0,6	7,1	6,5	5,7	4,7	2,8	4,2	8,0	4,7	1,9
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
8 h	m	5,62	119,4	107,6	86,8	94,2	139,1	9,8	10,4	46,8	22,6
	± s	0,5	9,2	4,5	5,5	4,1	3,6	3,3	3,1	5,7	4,3
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
24 h	m	5,14	116,5	111,9	88,9	95,6	141,7	9,1	7,0	42,3	19,9
	± s	0,5	8,0	3,6	4,4	3,3	2,4	3,3	2,4	7,2	2,4

Tab. 4

SIGNIFIKANZEN

Intrazelluläre Elektrolytänderungen nach 1000 mg K-M-A/kg
(bezogen auf das Feutchtgewicht)

K a l i u m

	Serum		Muskel		Leber		Niere		Herz	
	Q	Z	Q	Z	Q	Z	Q	Z	Q	Z
0:1	9,52	3,32			4,31	3,27	5,54	3,27	7,48	3,27
0:2	5,78	3,35	3,32	3,27			5,34	3,27	5,27	3,27
0:4	3,5	3,33	4,06	3,29			4,24	3,29	7,04	3,29
0:8	4,05	3,32								
0:24									3,43	3,29

N a t r i u m

	Serum		Muskel		Leber		Niere		Herz	
	Q	Z	Q	Z	Q	Z	Q	Z	Q	Z
0:1	5,78	3,27							5,0	3,27
0:2	9,1	3,27			5,96	3,27			3,73	3,27
0:4	5,22	3,29			6,62	3,29				
0:8										
0:24									3,36	3,29

Tab. 5 Intrazelluläre Elektrolytänderungen (Ratte) nach 1000 mg K-M-A/kg i.p.

(bezogen auf das Trockengewicht)

		Kalium				Natrium	
		Muskel	Leber	Niere	Herz	Leber	Herz
0-Wert	n	25	25	25	25	25	25
	m	394,4	318,3	283,4	340,4	110,2	183,1
	± s	43,6	25,8	39,4	27,9	20,3	17,4
1 h	n	12	12	12	12	12	12
	m		327,8	398,7	389,4		155,8
	± s		25,2	21,1	17,5		9,7
2 h	n	12	12	12	12	12	12
	m	429,5		387,4	394,4	133,2	164,4
	± s	57,0		25,9	23,1	19,6	24,2
4 h	n	10	10	10	10	10	10
	m	424,3		377,5	392,6	155,5	
	± s	43,6		24,2	28,9	28,5	
8 h	n			10	10		
	m			318,3	372,0		
	± s			18,3	23,5		
24 h	n				10		10
	m				373,9		173,6
	± s				18,8		12,7

Tab. 6

SIGNIFIKANZEN

Intrazelluläre Elektrolytänderungen nach 1000 mg K-M-A/kg
(bezogen auf das Trockengewicht)

Kalium

	Muskel		Leber		Niere		Herz	
	Q	Z	Q	Z	Q	Z	Q	Z
0 : 1			1,06	3,27	9,51	3,27	5,58	3,27
0 : 2	2,07	3,27			8,32	3,27	5,82	3,27
0 : 4	1,83	3,29			7,04	3,29	4,95	3,29
0 : 8					2,63	3,29	3,16	3,29
0 : 24							3,53	3,29

Natrium

	Muskel		Leber		Niere		Herz	
	Q	Z	Q	Z	Q	Z	Q	Z
0 : 1							5,06	3,27
0 : 2			3,25	3,27			2,68	3,27
0 : 4			5,27	3,29				
0 : 8								
0 : 24							1,57	3,29

Bei Untersuchung der Leberzell-Elektrolyte fällt auf, daß der Kalium-Wert 1 h p.inj. signifikant erhöht ist (Berechnung auf das Feuchtgewicht), während sich auch hier wie beim Skelettmuskel bei Berechnung auf das Trockengewicht eine Signifikanz nicht mehr sichern läßt. Das Natrium (Berechnung auf das Feucht- und Trockengewicht) verhält sich hier, im Gegensatz zu allen übrigen Gewebsbestimmungen, praktisch gleichsinnig, d.h. es ist ebenfalls ein Natriumanstieg in den Leberzellen zu verzeichnen, der 2 und 4 h p.inj. sehr deutlich und statistisch zu sichern ist, während die übrigen Werte nur geringe Abweichungen vom 0-Wert zeigen.
Im Nierengewebe findet sich 1 - 4 h p.inj. ein signifikanter Kaliumanstieg (sowohl bei Berechnung auf das Feucht- wie auf das Trockengewicht), während das Natrium zwar 1 und 2 h nach der Applikation eine Tendenz zum Absinken zeigt, sich aber ein echter Unterschied zum 0-Wert nicht sichern läßt.
Von besonderem Interesse ist das Verhalten der Elektrolyte des Herzmuskels : hier zeigen sich 1 - 4 h nach Gabe des Elektrolytschleppers bei Berechnung auf Feucht- wie auf das Trockengewicht gleichermaßen erhöhte Kalium-Werte, die nur langsam zum ermittelten 0-Wert absinken. Gleichzeitig ist der Natrium-Gehalt des Herzmuskels gesenkt, wobei allerdings die Werte etwas schwanken. Aber sowohl in den ersten Stunden als auch nach 24 Stunden läßt sich eine signifikante Erniedrigung der Natrium-Werte feststellen (Berechnung auf das Feuchtgewicht), bei Bezug auf das Trockengewicht nur nach 1 h.

Tab. 7

Gegenüberstellung der Kalium-Änderungen bei Berechnung auf das Feucht- und Trockengewicht (1000 mg K-M-A / kg i.p.)

Feuchtgewicht							Trockengewicht				
1	2	4	8	24		h p.inj.	1	2	4	8	24
12	12	10	10	10		n	12	12	10	10	10
=	+	+	=	=	EZR 15 %	Muskel	=	=	=	=	=
+	=	=	=	=	15 %	Leber	=	=	=	=	=
+	+	+	=	=	20 %	Niere	+	+	+	=	=
+	+	+	=	+	15 %	Herz	+	+	+	=	+

+ : signifikante Erhöhung im Vergleich zum 0-Wert
= : keine signifikante Änderung

3.3. Elektrolyt-Veränderungen nach Applikation von 1000 mg K-Mg-Cl/kg = 5,5 mval K^+/kg (Tab. 8) :
Die Serum-Kalium-Werte 1 und 2 h p.inj. zeigen eine statistisch zu sichernde Erhöhung und liegen im Bereich der entsprechenden Werte nach K-M-A-Gabe. Der Natrium-Gehalt des Serums ist gegenüber dem O-Wert praktisch unverändert. Der intrazelluläre Kalium-Bestand von Muskulatur und Leber zeigt ebenfalls nur geringfügige Änderungen, desgl. die Natrium-Werte in beiden Geweben.
Bei Untersuchung des Nierengewebes findet sich eine geringe Erhöhung des Kalium-Gehaltes sowohl 1 als auch 2 h nach Kalium-Magnesium-Chlorid-Gabe, während 1 h p.inj. der Natrium-Gehalt leicht abgesunken ist.
Die Bestimmungen der Elektrolyte im Herzmuskel lassen folgendes erkennen : nach 2 h wird eine leichte Tendenz intrazellulärer K-Zunahme sichtbar, die sich aber noch nicht statistisch sichern läßt (Q = 2,62; Z = 3,3). Dagegen findet sich eine ausgeprägte und signifikante Natrium-Verminderung sowohl bei dem 1- wie auch 2 h-Wert bei Berechnung auf Feucht- wie auf Trockengewicht.

3.4. Berechnung des Membranpotentials und der "Gesamtbase":
3.4.1. Das Membranpotential einer Zelle stellt einen labilen Ordnungszustand dar, der aktiv durch Stoffwechselprozesse aufrecht erhalten wird (44). Die Polarisierung der Zellmembran, die ein Diffusionshindernis für einzelne Ionen darstellt, kommt vor allem durch die Konzentrationsunterschiede der Ionen im intra- und extrazellulären Bereich zustande. Das Ruhepotential ist in erster Linie ein K^+ - (oder Cl^-) - Potential (44). Das Zelläußere ist positiv gegenüber dem Zellinneren. Zu beiden Seiten der Zellwand herrscht ein Donnan-Gleichgewicht der diffusiblen Ionen :

$$\frac{[K^+]_i}{[K^+]_e} = \frac{[Cl^-]_e}{[Cl^-]_i} .$$

In diesem System kann das Membranpotential unter vereinfachenden Annahmen nach der Nernst-Gleichung berechnet werden :

Tab. 8 Intrazelluläre Elektrolytänderungen (Ratte) nach 1000 mg K-Mg-Chlorid/kg i.p.

(bezogen auf das Feuchtgewicht)

		Kalium					Natrium				
	EZR	Serum	Muskel 15 %	Leber 15 %	Niere 20 %	Herz 15 %	Serum	Muskel 15 %	Leber 15 %	Niere 20 %	Herz 15 %
1 h	n	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	m	7,27	117,2	107,9	86,0	92,2	138,7	5,8	9,3	38,2	17,8 a
	± s	0,6	5,7	3,6	4,8	3,3	3,1	3,4	3,1	3,5	1,9
2 h	n	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	m	6,04	117,8	104,8	86,0	94,9	141,6	6,8	10,4	40,8	17,1 b
	± s	0,9	8,1	5,9	4,3	5,5	2,3	4,0	4,5	5,1	2,5

(bezogen auf das Trockengewicht)

1 h	n										8
	m										141,2 c
	± s										9,1
2 h	n										8
	m										149,8 d
	± s										8,9

Signifikanzen : a Q = 3,44, Z = 3,3 c Q = 6,54, Z = 3.3
b Q = 4,08, Z = 3,3 d Q = 5,2 Z = 3.3

$$E = \frac{R \times T}{n \times F} \times \ln \frac{[K^+]_i}{[K^+]_e}$$

Dabei ist : R = Gaskonstante (= 8,316 Joule/^{o} C), T = absolute Temperatur, n = Wertigkeit des Ions, F = Faraday'sche Zahl (= 96 500 Coulomb), ln = logarithmus naturalis.
Das Potential ist zur Aufrechterhaltung der unterschiedlichen intra- und extrazellulären Elektrolytkonzentrationen notwendig. Wenn durch irgendein Ereignis das Membranpotential unter 85 mV fällt, kommt es zu einem übermäßigen Ausstrom von Kalium, bis sich ein neues Gleichgewicht eingestellt hat (57).

Nach einer Dosis von 300 mg K-M-A/kg ist das Membranpotential der verschiedenen Gewebe gegenüber dem 0-Wert nicht oder nur wenig verändert. Bei einer Dosierung von 1000 mg K-M-A/kg läßt sich 1 h p.inj. in Muskulatur, Leber, Niere eine zum Teil starke Erniedrigung des Membranpotentials feststellen, während das Potential im Herzmuskel sich als recht konstant erweist, d.h. nur gering um den 0-Wert schwankt. In den 3 anderen Geweben wird dagegen nach Abfall des Potentials erst nach einigen Stunden der Ausgangswert erreicht.
Nach Kalium-Magnesium-Chlorid-Gabe (1000 mg/kg) ist der Abfall des Potentials in allen Geweben am ausgeprägtesten, Ausdruck der starken extrazellulären Kalium-Erhöhung bei praktisch unveränderter intrazellulärer Kalium-Konzentration. (Tab. 9).

3.4.2. Unter " Gesamtbase " ist die Summe aller intrazellulären Ionen zu verstehen. Da Na^+- und vor allem K^+-Ionen den Hauptanteil der in der Zelle vorhandenen Ionen darstellen, kann aber vereinfachend die Gesamtbase als Summe von $K_i + Na_i$ angesehen werden. Sie steht in engster Beziehung zum Zellwasser und ist Ausdruck des osmot. Zellinnendrucks (8). Zwischen Zellinnerem und der umgebenden Flüssigkeit besteht unter normalen Verhältnissen ein osmotisches Gleichgewicht, das aber in Abhängigkeit der Ionenverteilung sehr schnell gestört und verändert werden kann.

Tab. 9

ÄNDERUNGEN des MEMBRANPOTENTIALS nach 1. 300 mg K-M-A/kg
(Ratte) (mV) 2. 1000 mg K-M-A/kg
3. 1000 mg K-Mg-Cl/kg

		Muskel	Leber	Niere	Herz
0-Wert		85,0	82,4	75,9	77,6
1.	1 h	84,4	81,5	77,8	76,7
	4 h	83,9	81,1	75,7	77,0
	24 h	81,5	81,8	76,6	77,1
2.	1 h	76,6	74,9	70,7	77,8
	2 h	82,1	77,6	75,6	76,3
	4 h	84,4	78,1	76,6	78,5
	8 h	81,6	78,9	73,1	75,3
	24 h	83,3	82,3	76,1	78,1
3.	1 h	74,3	73,7	66,0	67,9
	2 h	79,3	76,2	70,9	73,6

Tab.10

ÄNDERUNGEN der GESAMTBASE nach 1. 300 mg K-M-A/kg
($Na_i + K_i$) 2. 1000 mg K-M-A/kg
(Ratte) 3. 1000 mg K-Mg-Cl/kg
(mval/kg Feuchtgewebe)

		Muskel	Leber	Niere	Herz
0-Wert		124,5	117,3	126,0	112,3
1.	1 h	123,8	113,2	131,2	109,9
	4 h	123,2	111,9	126,8	110,7
	24 h	112,9	110,2	122,9	107,5
2.	1 h	132,9	129,5	137,6	122,3
	2 h	135,5	127,6	135,6	121,6
	4 h	137,7	129,0	137,5	125,2
	8 h	129,2	118,0	133,6	116,8
	24 h	125,6	118,9	131,2	115,5
3.	1 h	123,0	117,2	124,2	110,0
	2 h	124,6	115,2	126,8	112,0

In allen Geweben nimmt nach der hohen Dosierung von K-M-A (1000 mg/kg) in den ersten 4 Stunden die Gesamtbase erheblich zu. Dies ist in Muskel, Niere und Herz vor allem durch die intrazelluläre K-Erhöhung bedingt, während in der Leber neben der kurzfristigen K-Vermehrung die Zunahme des Na-Gehaltes dafür verantwortlich zu machen ist. Nach 8 bzw. 24 Stunden hat sich der Gehalt an Gesamtbase wieder dem errechneten 0-Wert angeglichen oder zeigt zumindest abfallende Tendenz. Nach 300 mg K-M-A/kg ist in Leber und Herz die Gesamtbase während der ganzen Beobachtungszeit leicht gesenkt durch die Na-Verminderung bei nur geringer oder fehlender K-Zunahme. In der Muskulatur erscheint die Gesamtbase nach 24 Stunden vermindert, in der Niere schwanken die Werte deutlich. Nach K-Mg-Chlorid (1000 mg/kg) treten praktisch keine Änderungen auf. (Tab. 10)

3.5. Bestimmung des Gesamt-Gewebswassers für Skelettmuskel, Leber, Niere und Herzmuskel (Tab. 11) :
Durch Differenzbildung des Feucht- und Trockengewichtes läßt sich leicht der prozentuale Gewichtsanteil des Wassers am Frischgewicht bestimmen.
Für den Skelettmuskel wird ein Wassergehalt von 74,3 ± 1,5 % gefunden, der auch nach K-M-A-Gabe unverändert ist. Nach K-Mg-Chlorid nimmt der Wasseranteil ganz gering ab.
Der Wassergehalt der Leber beträgt 71,9 ± 1,6 %. 1 h nach Injektion von 1000 mg K-M-A/kg zeigt er eine signifikante Erniedrigung. In gleichem Ausmaß nimmt der Wassergehalt auch nach K-Mg-Chlorid in der Leber ab.
Die Niere hat mit 76,9 ± 0,9 % den höchsten Wassergehalt der untersuchten Gewebe. Hier treten 1 - 4 h nach Injektion der hohen Dosis K-M-A signifikante Erhöhungen des Gesamtgewebswassers auf. Innerhalb von 24 h fallen diese Werte nur langsam zum ermittelten 0-Wert ab.
Der Herzmuskel weist den stabilsten Wassergehalt auf. Gegenüber dem 0-Wert von 77,7 ± 0,8 % läßt sich nur nach K-Mg-Chlorid eine signifikante Erniedrigung des Gesamt-Gewebswassers feststellen.

Tab. 11

ÄNDERUNGEN des GESAMT-GEWEBSWASSERS nach 1. 300 mg K-M-A/kg
(Ratte) 2. 1000 mg K-M-A/kg
Angabe in Gew. % 3. 1000 mg K-Mg-Cl/kg

		Muskel	Leber	Niere	Herz
	n	10	10	10	10
	0-Wert	74,3±1,5	71,9±1,6	76,9±0,9	77,7±0,8
	n	10	10	10	10
1.	1 h	75,3±1,1	71,3±0,9	77,1±1,1	77,7±0,7
	4 h	74,5±0,9	70,7±2,1	76,0±1,1	76,7±0,9
	24 h	72,4±2,8	70,8±1,1	75,7±1,1	77,2±0,7
	n	10	10	10	10
2.	1 h	72,5±3,2	69,2±1,2[a]	79,4±1,0[b]	77,0±0,8
	2 h	74,3±3,4	71,2±2,0	79,2±1,5[c]	77,8±1,7
	4 h	73,5±1,8	72,1±2,1	79,0±1,4[d]	77,0±2,0
	8 h	74,1±1,8	72,3±1,3	78,1±1,7	78,1±1,3
	24 h	74,8±2,0	72,2±1,2	78,4±1,3	77,9±0,8
	n	8	8	8	8
3.	1 h	73,0±1,5	69,5±1,1[e]	76,3±1,3	75,3±1,5[f]
	2 h	71,4±3,1	69,4±1,1[g]	76,4±1,0	76,1±0,7[h]

Signifikanzen :

a	Q = 4,15	Z = 3,5
b	Q = 5,95	Z = 3,5
c	Q = 4,26	Z = 3,5
d	Q = 4,04	Z = 3,5
e	Q = 3,53	Z = 3,56
f	Q = 4,36	Z = 3,56
g	Q = 3,68	Z = 3,56
h	Q = 4,32	Z = 3,56

3.6. Ergebnisse der Ergänzungsversuche :

3.6.1. Resistenzbestimmung der Ratten-Erythrozyten :
Die im frisch gewonnenen Rattenblut durchgeführte Resistenzbestimmung ergibt für unbehandelte Tiere bei 5 Bestimmungen einen Hämolysebeginn zwischen 0,56 und 0,50 % NaCl und damit eine sehr große Streubreite und für die totale Hämolyse 0,32 % NaCl in 4 Fällen, in einem Fall 0,37 % NaCl. Nach Behandlung der Tiere mit 1000 mg K-M-A/kg liegt der Hämolysebeginn bei 0,56 - 0,53 % NaCl, die totale Hämolyse mit 0,36 - 0,37 % NaCl etwas über dem bei unbehandelten Tieren beobachteten Wert.

Tab. 12

RESISTENZBESTIMMUNG

Ratten-Erythrozyten unbehandelter Tiere

Tier	% NaCl beg.	% NaCl tot. H-lyse	
1	0,53	0,32	
2	0,50	0,37	
3	0,56	0,32	Gew. 250 - 300 g
4	0,50	0,32	n = 5
5	0,53	0,32	

RESISTENZBESTIMMUNG

Ratten-Erythrozyten nach Injektion von 1000 mg/kg i.p. K-M-A (Frischblut)

Tier	% NaCl beg.	% NaCl tot.H-lyse	
6	0,56	0,36	
7	0,53	0,36	
8	0,53	0,37	Gew.: 200 - 280 g
9	0,53	0,37	ml: 4,0 - 5,6 i.p.
10	0,56	0,4	

3.6.2. Hämoglobinbestimmung im Rattenserum :
In leicht- bis mittelgradig hämolytischen Rattenseren, die 1 h nach i.p. Injektion von 1000 mg K-M-A/kg gewonnen wurden, findet sich ein freier Hämoglobingehalt von durchschnittlich 46 mg% (32,5 - 62,5 mg%).

Tab. 13

HÄMOGLOBIN

im Rattenserum 1 h nach 1000 mg/kg K-Mg-A i.p.

Tier	mg% Hb		Aussehen d. Serums
1	32,5		l. häm.
2	52,5		häm.
3	40,0		l. häm.
4	42,5		häm.
5	62,5		häm.
	46,0	32,5 62,5	(Gew.: 270 - 320 g ml : 2,7 - 3,2)

4. Diskussion.

4.1. Vorbemerkungen :

4.1.1. Tiermaterial und Gewebeentnahme :

Für die Versuche wurden weibliche Ratten eines Inzuchtstammes verwendet, deren durchschnittliches Gewicht zwischen 240 und 290 g lag, was etwa einem Alter von 12 Monaten entspricht (10). Die Berücksichtigung des Gewichtes der Tiere - normale Ernährung vorausgesetzt - und damit des Alters ist deshalb von Bedeutung, weil sich in den verschiedenen Altersstufen Änderungen im Gesamt-Kalium- und Natrium-Gehalt, Gesamtgewebswasser und prozentualen Anteil der EZF am Frischgewicht ergeben.
So fanden Dulce und Günther, daß Ratten mit fortschreitendem Alter bei Kochsalzzufuhr Na retinieren, während sich gleichzeitig der K-Bestand vermindert (bezogen auf das Trockengewicht). Auch das Gewebswasser nimmt im Alter ab, wobei sich der prozentuale Anteil der EZF am Frischgewicht erhöht, also der zelluläre H_2O-Gehalt verringert wird.
Die Gewebeentnahme erfolgte durch Scherenschlag nach oberflächlicher Aethernarkose und Entbluten. Es wurde gezeigt (50), daß erst nach 2 bzw. 3 h Aethernarkose im Tierversuch (Kaninchen) eine signifikante K-Erniedrigung im Serum auftritt, der Na-Gehalt bleibt fast unverändert.
Über intrazelluläre Elektrolytveränderungen bei der Aethernarkose liegen bis jetzt noch keine Angaben vor. Es kann aber mit großer Wahrscheinlichkeit angenommen werden, daß eine ganz kurzfristige Aethernarkose (1 - 4 Min.) keinen wesentlichen Einfluß auf die intrazellulären Elektrolyte hat.

4.1.2. Berechnung des K_i und Na_i :

Wie problematisch die Berechnung des intrazellulären Kalium- und Natrium-Gehaltes mit einem angenommenen EZR ist, hat Staib (51) gezeigt. Bei der Berechnung der eigenen Ergebnisse wurde für Muskel, Leber und Herz ein EZR von 15 % angenommen, für Niere von 20 %, da der EZR für die einzelnen Gewebe nicht bestimmt wurde. Nach Angaben von Dulce und Günther (10), die eine direkte Bestimmung der

extrazellulären Elektrolyte und Wasseranteile mit Hilfe des Rohrzuckerverteilungsraumes durchführten, beträgt der EZR für Ratten von etwa 12 Monaten rd.19 % in der Leber und 9 % in der Skelettmuskulatur. Danach wäre bei den eigenen Ergebnissen mit einem EZR von 15 % für die Leber zu viel (rd.60 %) Na_i, für den Muskel aber zu wenig (rd. 44 %) Na_i berechnet worden. Insbesondere sind die Na_i-Werte von der Größe des EZR abhängig, da die Na_e-Konzentration ein Vielfaches der Na_i-Konzentration beträgt.
Bei der K_i-Berechnung dagegen ist der Fehler nicht so bedeutend, weil der intrazelluläre Kalium-Bestand wesentlich höher ist als der extrazelluläre. Ein um 5 % von dem tatsächlichen abweichender EZR macht bei der Berechnung einen Fehler von rd. 6 % aus (51). Um die Fehlerquelle eines sich evtl. verändernden EZR auszuschließen, wurden alle bei der Feuchtberechnung signifikant veränderten intrazellulären K- und Na-Werte auch auf das Trockengewicht bezogen, wobei sich dann interessanterweise in einigen Fällen keine Übereinstimmung mehr zeigte, EZR-Verschiebungen also offenbar stattgefunden haben müssen.

4.1.3. Bemerkung zu den Ergänzungsversuchen :

Nach Injektion von 1000 mg K-M-A bzw. K-Mg-Cl/kg fiel auf, daß die Stabilität der Erythrozyten - besonders bei den Blutproben, die in den ersten Stunden nach K-M-A bzw. K-Mg-Cl-Applikation entnommen wurden - auch beim Versuch möglichst schonender Gewinnung des Serums (behutsames Umrühren und sofortiges Zentrifugieren des Blutes, Verminderung der Umdrehungszahl der Zentrifuge) - herabgesetzt, die Neigung der Erythrozyten zur Hämolyse also über die Norm erhöht schien. Um nachzuweisen, in welchem Ausmaß die Hämolyse der Erythrozyten und das dabei frei werdende Kalium die Serum-Kalium-Werte erhöht, wurden Resistenzbestimmung und Bestimmung der freien Hämoglobinmenge im Rattenserum vorgenommen.

4.1.3.1. <u>Resistenzbestimmung der Erythrozyten:</u>

Bei Vergleich der eigenen Ergebnisse unbehandelter und behandelter Tiere kann nur so viel gesagt werden : der Hämolysebeginn ist in beiden Gruppen etwa gleich, die vollständige

Hämolyse tritt bei den behandelten Tieren bei einer etwas höheren NaCl-Konzentration auf (0,36 - 0,37 % gegenüber 0,32 % - 0,37 %).
Nach Angaben anderer Autoren (3, 19) liegt der Hämolysebeginn im Rattenblut bei 0,48 % NaCl, die totale Hämolyse bei 0,38 bzw. 0,36 % NaCl. Vergleicht man diese Werte mit den eigenen Ergebnissen, dann wird eine früher beginnende Hämolyse bei den behandelten Tieren deutlich. Auf jeden Fall lassen die eigenen Resultate wegen ihrer geringen Zahl keinen befriedigenden Schluß auf die gemachte Beobachtung zu.

4.1.3.2. Hämoglobinbestimmung im Rattenserum 1 h nach i.p. Injektion von 1000 mg K-M-A/kg :

5 Hämoglobinbestimmungen in mehr oder minder hämolytischen Rattenseren ergaben einen Mittelwert von 46 mg% freien Hämoglobins. Der normale Hb-Gehalt im Rattenblut beträgt 16 g% (20), die Erythrozytenzahl 9 Mill/mm^3, der Hämatokrit 43,5 Vol.% (19). Die Ratten-Erythrozyten besitzen mit 135 mval/l Erythrozyten (4) einen weit höheren K-Gehalt als menschliche Erythrozyten. Die Erhöhung des Serum-Kalium-Wertes durch Hämolyse von 46 mg% beträgt dann rd. 0,094 mval/l. Hierbei ist der normale Kaliumgehalt berücksichtigt, wie er in den Erythrozyten unbehandelter Tiere vorliegt. Da die Hb-Bestimmung 1 h nach Injektion der Dosis 1000 mg K-M-A/kg gemacht wurde, ist damit zu rechnen, daß trotz des langsamen Erythrozyten-Stoffwechsels (11) schon eine Aufnahme von Kalium stattgefunden hat. Betrüge der Kalium-Gehalt 140 mval/l Erythrozyten, käme durch Hämolyse von 46 mg% eine Steigerung um 0,13 mval/l zustande; bei 145 mval/l Erythrozyten wären es 0,14 mval/l Plasmawasser. Da aber die methodische Fehlerbreite der Kalium-Bestimmung im Serum etwa $\pm$ 0,1 mval/l beträgt, ist der durch Hämolyse hervorgerufene Fehler unwesentlich.
Zu bemerken ist noch, daß bei der Bestimmung der Serum-Kalium-Mittelwerte 5 makroskopisch stark hämolytische Seren nicht herangezogen wurden. Die Gewebselektrolyte wurden in diesen Fällen unter Heranziehung des Mittelwertes der betreffenden Gruppe errechnet.

4.2. Vergleich verschieden dosierter K-Mg-Verbindungen in ihrem Effekt auf intrazelluläres Kalium und Natrium :

Bei den vorliegenden Untersuchungen wurden 2 verschiedene Dosierungen des Elektrolytschleppers gewählt, weil nach Applikation von 300 mg K-M-A/kg sich in den Ergebnissen keine Unterschiede der Gewebe-Elektrolyte zu den O-Werten zeigten. Es war zu prüfen, ob eine hohe Dosierung (1000 mg/kg) zu einer intrazellulären Elektrolytveränderung führen würde. Außerdem sollte die Frage beantwortet werden, ob die Wirkung des Schleppers vorwiegend in der Kombination von K und Mg oder dem Zusammenwirken von K-Mg mit der Asparaginsäure zu suchen ist.

4.2.1. Intrazelluläre Elektrolytänderungen nach 300 mg K-M-A/kg :

Mit dieser Dosis lassen sich bei der Ratte keine auffälligen Änderungen der Elektrolyte und der übrigen untersuchten Größen feststellen. Die Kalium-Verminderung in der Muskulatur nach 24 h dürfte ein Artefakt sein, da sich bei den Tieren (No. 33 - 44, Tier-Charge 16) auch in der Kontrollserie ein im Vergleich zu den übrigen Tieren niedrigerer K-Spiegel in der Muskulatur fand. (Grund ? Ab Tier Nr. 33 12 h vor Versuchsbeginn Nahrungsentzug).
Offenbar ist die Dosierung von 300 mg/kg = 1,7 mval K^+/kg so gering, verglichen mit dem extrazellulären Kaliumgehalt, daß meßbare Veränderungen noch nicht erreicht werden, die aber auch nicht Voraussetzung für gewisse Stoffwechselwirkungen oder Katalysatorfunktionen von K-M-A zu sein brauchen. Es ließ sich mit dieser oder noch geringerer Dosierung z.B. beim haemorrhagischen Schock des Kaninchens der NH_3-Gehalt im Blut deutlich senken (25) oder beim Rattenschwimmversuch (24) im Normalbereich halten. Auch konnte die Überlebenszeit nach NH_4Cl - Intoxikation deutlich gesteigert werden (52, 55).
Beim Immobilisationsstress wurde durch vorherige K-M-A-Applikation der für die Stressreaktion typische Zellzerfall in Thymus, Milz und Lymphknoten unterdrückt (54), der vermutlich durch eine Interferenz der K-Mg-Salze mit der

Steroidwirkung an den Zielorganen zustande kommt.
Der K-Austausch durch die Zellmembran geht außerdem sehr langsam vor sich. Nach Bestimmungen an der glatten Muskulatur (6), wo allerdings der K-Austausch noch verzögerter als am Skelettmuskel abläuft, haben etwa 50 % der Kaliumaufnahme in die Zelle eine Halbwertzeit von 50 Minuten, der Rest von etwa 8 Std. (Na-Austausch dagegen in wenigen Minuten fast vollständig !)

4.2.2. Intrazelluläre Elektrolytveränderungen nach 1000 mg K-M-A/kg :

Die Dosis von 1000 mg/kg = 5,5 mval Kalium/kg führt zu erheblichen Veränderungen der intra- und extrazellulären Elektrolyte, wobei immer zu berücksichtigen ist, daß es sich bei denBestimmungen zu den festgelegten Zeitpunkten gleichsam um Momentaufnahmen eines dynamischen Vorgangs handelt (51) und Änderungen der intrazellulären Elektrolytkonzentrationen nur bei erheblichen Alterationen der Transportmechanismen möglich sind.

Serumänderungen :

Wie nicht anders zu erwarten, ist das Serum-Kalium nach Applikation großer Kaliummengen stark vermehrt; gegenüber dem mit 4,83 ± 0,4 mval/l bestimmten 0-Wert - die Angaben in der Literatur schwanken : 4,48 - 5,63 mval/l (20), 5,9 mval/l (4) - erhöht sich der 1 h-Wert um etwa 46 %. Der Abfall des Serum-Kalium zum Ausgangswert verläuft langsam, aber kontinuierlich über etwa 24 Std., was offenbar mit der verzögerten Elimination von K in der Niere zusammenhängt (18), denn die Aufnahme in das Gewebe beginnt sofort nach Injektion, wie die in allen Geweben z.T. deutlich erhöhten 1 h-Wert zeigen. Interessant ist das gegenläufige Verhalten des Natrium im Serum (0-Wert 140,8 ± 3,2 mval/l, dagegen 152 mval/l (4), 139,2 mval/l (20), das nach 2 h stark abgesunken ist. Hier könnte eine verstärkte Na-Ausscheidung durch die Niere stattgefunden haben, um eine vermehrte K-Retention auszugleichen.
Zum anderen wäre denkbar, daß die Mineralocorticoidwirkung auf die Niere - entsprechend dem hemmenden Einfluß von

K-M-A auf die Glucocorticoidwirkung beim Stress (54) - durch K-M-A kurzfristig gehemmt wird, was zu einer vermehrten Na-Ausscheidung führen würde, obgleich hierfür mit etwa gleichbleibendem intrazellulären Na in der Niere kein Anhalt gegeben ist.
Hier fehlt aber die Bestimmung von Kalium und Natrium in Urin und Faeces, aus der die Ausscheidungsschwankungen ersichtlich würden. Parallel zum Serum-Na-Abfall verläuft aber auch ein signifikanter Na-Anstieg in der Leber, so daß dadurch dieses gegenläufige Verhalten des Serum-Na-Spiegels miterklärt werden kann.

Skelettmuskel :

Die Muskulatur retiniert den größten Teil des applizierten Kalium, was auch verständlich ist, wenn man die Größe der Muskelmasse bedenkt (45,4 % des Körpergewichtes bei der Ratte, 19).
Bei Berechnung auf das Feuchtgewicht wird nach 2 u. 4 h ein signifikanter K-Anstieg sichtbar, der sich aber bei Bezug auf das Trockengewicht nicht mehr findet. Die Vermutung liegt nahe, daß eine EZR-Verschiebung stattgefunden hat - durch K-M-A hervorgerufen ? - offenbar auf Kosten des IZR bei annähernd konstantem Gesamt-Gewebswasser. Daher ist auch die in Tab. 14 aufgestellte Bilanz des aufgenommenen Kalium (Berechnung hierbei auf das Feuchtgewicht) problematisch. Hiernach findet sich von der 1. bis zur 4. Std. p.inj. eine zunehmende Aufnahme in die Gewebe, vor allem in die Muskulatur. Nach 4 Std. ist anscheinend mehr aufgenommen worden, als zugeführt wurde, so daß ein Kaliumausstrom aus den übrigen, nicht untersuchten Geweben stattgefunden haben müßte, was an sich unwahrscheinlich ist. In geringem Maße läßt sich eine K-Verminderung in den Leberzellen nach 4 Std. nachweisen, desgleichen müßte in Urin und Faeces die K-Ausscheidung abgenommen haben, doch spricht gerade der stark erhöhte intrazelluläre K-Gehalt der Nierenzellen für eine erhöhte K-Eliminationsrate.
Das Verhalten des Natrium im Muskel ist unverändert (Na-Gehalt in der Muskulatur unbehandelter Tiere 7,9 $\pm$ 3,5 mval/kg,

Tab. 14

Tatsächlicher Bestand an K_i in Muskel, Leber, Niere und Herz bei 260 g schwerer Ratte (Durchschnittsgewicht) nach Applikation von

1000 mg K-M-A/kg = 1,4 mval K^+ pro 260 g

(Berechnung auf das Feuchtgewicht)

	Durchschn. Organgew. b.260 g schw.Ratte (g)	Tatsächl. K_i-Gehalt vor KMA-Gabe= 100 % (mval/Org.)	Tatsächl. K_i-Gehalt nach KMA-Gabe (mval/Org.)	Steig. d. K_i (in %)	Aufnahme v. 1,4 mval K^+ / 260 g (in %)
Muskel			1 h 14,77	7,4	72,6
(45,4 %	118,0	13,8	2 h 14,97	8,8	86,9
d.KG, 19)			4 h 15,31	11,2	110,5
			8 h 14,09	2,4	23,6
			24 h 13,75	- 0,1	- 0,8
Leber			1 h 1,43	11,2	10,3
(5 %	12,2	1,3	2 h 1,30	1,5	1,4
d.KG, 19)			4 h 1,25	- 3,1	- 2,8
			8 h 1,31	1,8	1,7
			24 h 1,36	5,9	5,5
Niere			1 h 0,21	21,3	2,7
(0,3 -	2,2	0,2	2 h 0,21	20,2	2,6
1,2 %			4 h 0,20	17,4	2,2
d.KG, 43)			8 h 0,18	5,1	0,6
			24 h 0,19	7,9	1,0
Herz			1 h 0,10	11,4	0,9
(0,3 -	1,0	0,1	2 h 0,10	11,2	0,8
0,5 %			4 h 0,10	11,4	0,9
d.KG, 19)			8 h 0,09	3,3	0,2
			24 h 0,09	5,6	0,4

Aufgenommen in Muskel, Leber, Niere, Herz nach :

1 h	86,5 %	(übriges Gewebe ± Ausscheidung	13,5 %)
2 h	91,7 %	(	8,3 %)
4 h	111,2 %	(	- 11,2 %)
8 h	26,1 %	(	73,9 %)
24 h	6,1 %	(	93,9 %)

nach Hagemann, 19, 18,3 - 27,8 mval/kg, nach Staib, 51 , 8,0 ± 4 mval/kg).
Durch die K-Zunahme in den Muskelzellen wird die Gesamtbase wesentlich erhöht, während das Membranpotential, Ausdruck der Relation $K_i:K_e$, absinkt (O-Wert 85,0 mV, nach Staib, 51, 86,0 - 89,5 mV) durch die im Verhältnis zur intrazellulären K-Aufnahme große extrazelluläre K-Erhöhung. Das ist bei einem gesunden Tier, das sich im Elektrolytgleichgewicht befindet, als unphysiologischer Vorgang zu werten, positiv würde sich dies erst dann auswirken, wenn ein intrazelluläres K-Defizit vorläge und durch K-M-A die physiologischen Größen (K-Gehalt, Membranpotential, Gesamtbase) normalisiert würden.
Nakahara und Mitarb. (33) sahen ebenfalls nach K-M-A eine Erhöhung des K und Abnahme des Na im erregten Muskel, während nach K-Mg-Chlorid die K-Zunahme nicht so ausgeprägt war und gleichzeitig eine leichte Na-Erhöhung gefunden wurde.
Unterschiedliche Meinungen bestehen über Wirkungsmechanismus und Angriffspunkt der Asparaginatsalze.
Im Rattenschwimmversuch (26) konnte nach K-A-Gabe eine Verlängerung der Schwimmzeit erzielt werden. Ursache hierfür sei die Intensivierung oxydativer Stoffwechselprozesse durch K und die Nutzbarmachung von Asparaginsäure - über Oxalessigsäure - im Tricarbonsäurezyklus, wodurch die Membranrepolarisierung beschleunigt werden soll.
Im Gegensatz dazu stehen Versuchsergebnisse (33), die keine Beteiligung von K-M-A am Citronensäurezyklus während der Muskelkontraktion erbrachten, denn es zeigte sich bei Verfolgung des Metabolismus von K-M-A kein Unterschied in der Radioaktivität bestimmter Metabolite, Mitochondrien und Mikrosomen in erregtem und unerregten Muskel. Ganz ausgeprägt ist dagegen die Erhöhung der Kontraktionsamplitude des erregten Skelettmuskels, die Hemmung der Verminderung von ATP während der elektrischen Erregung und der verminderte Phosphokreatinumsatz. Die Funktion von K-M-A ist nach dieser Auffassung darin zu suchen, daß es möglicherweise zu einer Einsparung von ATP führt, das seinerseits dann für die Repolarisation der Zellmembran zur Verfügung steht.

Leber :

In der Leber ist nur bei Berechnung auf das Feuchtgewicht eine kurzfristige Erhöhung des intrazellulären K (O-Wert 105,6 ± 6,6 mval/kg, nach Burck, 9 , 87,6 mval/kg, nach Staib, 51 , 90 ± 10 mval/kg) zu beobachten, bezieht man die Meßwerte auf das Trockengewicht, ist keine Signifikanz sichtbar.
Das Gesamt-Gewebswasser nimmt nach 1 Std. deutlich ab, dies ließe sich durch prozentual gleiche Abnahme von intrazellulärem und extrazellulärem Wasser erklären.
Andererseits könnte eine Erhöhung der Osmolarität der extrazellulären Flüssigkeit durch K-M-A zu einer Vergrößerung des EZR geführt haben bei gleichzeitiger Verminderung des IZR. Offenbar induziert K-M-A in den verschiedenen Geweben unterschiedliche Wasser- und EZR-Schwankungen. Die auffallende intrazelluläre Na-Zunahme, wie sie sonst in keinem der untersuchten Gewebe nach K-M-A gefunden wird, kommt möglicherweise nur dadurch zustande, daß mit einem angenommenen EZR von 15 % gerechnet wurde, während der tatsächliche EZR wahrscheinlich größer war, folglich stets zuviel Na_i berechnet wurde.
Nach Laborit u.a. (24, 25, 55) soll in der Leber der Harnstoffzyklus durch K-M-A, und zwar besonders durch die Asparaginsäure, stimuliert werden; denn es ist auffällig, daß Hyperkapnie und Hyperammoniämie nach Applikation von K-Mg-Salzen der Asparaginsäure zurückgehen. Demgegenüber konnten Nakahara u.a. (33), zumindest am Skelettmuskel, keine Beteiligung von K-M-A am Harnstoffzyklus nachweisen.

Niere :

Besonders ausgeprägt ist die Zunahme des K_i in der Niere (Steigerung um 21,3 % in 1 h), die nur mit einer geringen Abnahme des Natriumgehaltes verbunden ist. Gleichzeitig sind Gesamtbase und Gesamtgewebswassergehalt erheblich erhöht, der wohl vorwiegend durch Zunahme des extrazellulären Wassers zustande kommt als Ausdruck der Anpassung an die veränderte extrazelluläre Osmolarität. Da dementsprechend

auch im Nierengewebe mit EZR-Änderungen zu rechnen ist, besitzen die Na_i-Werte nur geringe Aussagekraft.
Der in den ersten 8 h stark erhöhte K-Bestand der Nierenzellen ist offensichtlich Ausdruck des intensiven Nierenstoffwechsels, der notwendig ist, um die Absorptions- und Sekretionsvorgänge ablaufen zu lassen und Zeichen der verzögerten renalen K-Elimination. Greeff und Knippers (18) fanden nämlich bei Ratte und Hund nach K-M-A eine deutlich verzögerte K-Ausscheidung, die nach K-Mg-Cl auch schon in geringerem Umfange sichtbar wurde.
Bei äquivalentem Mischungsverhältnis von K^+ und Mg^{++} ist der K^+ retinierende Effekt wahrscheinlich ein maximaler.
Als Ursache für die Hemmung der K-Elimination nehmen die Autoren einen durch Mg^{++} induzierten renalen Mechanismus an, der einen länger anhaltenden, erhöhten extrazellulären Kaliumspiegel bedingt, der wiederum für die Toxixzitätsminderung der Glykoside verantwortlich gemacht wird.
Die Asparaginsäure ihrerseits soll - nach Vorstellungen von Terner u.a. (53) - die K-Aufnahme in das Gewebe fördern.

Neben den Fermenten des oxydativen Stoffwechsels besitzt die Niere auch Fermente des Aminosäurestoffwechsels. Laborit (23) weist besonders auf die Stimulierung der Argininsynthese durch K-M-A in der Niere hin.

Herz :

Im Herzmuskel ist der Gehalt an Kalium über 24 h deutlich erhöht. Damit dokumentiert sich der besonders starke Effekt von K-M-A in dieser Dosis auf den Herzmuskel. Andererseits zeigt sich auch hier wieder, daß in Organen mit hohem Energieumsatz K-M-A zu besonders starker Auffüllung der Zellen mit Kalium führt.
Am isolierten Meerschweinchenherzen fanden Lamarche und Tapin (28) bei optimaler K-M-A-Durchströmung eine deutlich positiv inotrope Wirkung mit Erhöhung der Kontraktionsamplitude, Verlängerung der Diastole bei annähernd gleichbleibender Frequenz und Coronardurchblutung. Bei Erhöhung der Dosis kam es dann allerdings zu Extrasystolen und schließlich zu Herzstillstand.

Greeff und Knippers (18) stellten dagegen am isolierten Vorhofpräparat des Meerschweinchens eine von der Dosis abhängige Hemmung der Kontraktionskraft und der Schlagfrequenz fest, die gleichermaßen nach K-M-A, K-Mg-Cl und KCl auftrat und die sie auf die Erhöhung des extrazellulären Kalium-Gehaltes zurückführten.
In verschiedenen Arbeiten wurde auf die günstige Wirkung von Kalium-Magnesium-Chlorid (1, 46, 47, 48) bei der Verhütung von Herzmuskelnekrosen hingewiesen. Nach Einführung der Elektrolytschlepper in die Behandlung des Herzinfarktes und der Coronarerkrankungen (27, 40, 41) erwies sich die überlegene Wirkung von K-M-A.
Im Tierversuch (Meerschweinchen) konnte durch Vorbehandlung mit K-M-A die Toxizität von i.v. infundiertem k-Strophanthin und Digitoxin um etwa 40 bzw. 75 % herabgesetzt werden. EKG-Analysen zeigten dabei eine Verlängerung der therapeutischen Phase der Glykosidwirkung bei relativer Verkürzung der toxischen Phase bis zum Herzstillstand (18).
Bajusz (2) sah in der Vorbehandlung mit Muskelanstrengung und K-M-A-Gabe den besten Schutz vor cardiotoxisch wirkenden Substanzen (Senkung der Sterblichkeit von Ratten auf 0 % gegenüber 60 % bei den Kontrolltieren und des Vorkommens von histologisch nachweisbaren Herzmuskelläsionen auf 30 % gegenüber 100 % bei den Kontrollen).
Man kann auf Grund der eigenen Ergebnisse annehmen, daß K-M-A in ausreichender Dosierung zum Ausgleich eines intrazellulären Kaliumdefizits, wie es z.B. diffus bei der Digitalisüberdosierung im Herzmuskel gesehen wird, geeignet erscheint.
Da bei den eigenen Untersuchungen nur gesunde Tiere herangezogen wurden, ließ sich diese Tatsache nicht demonstrieren, im Gegenteil, es wurde der intrazelluläre K-Spiegel über die Norm gehoben. Daß mit einer Auffüllung des K-Defizits gerechnet werden kann, beweisen auch Versuche von Weber u.a. (56), die beim experimentellen Infarkt am Kaninchenherzen nach K-M-A die typischen EKG-Veränderungen schwinden sahen. Nach Kleiner (20) haben die Kalium- und Magnesium-Ionen eine Schutzwirkung gegen experimentelle Herzmuskelnekrosen durch Aktivierung spezifischer Mg-abhängiger

Enzymsysteme und Normalisierung des gestörten elektrischen Zellpotentials durch K.
Weber (56) vertritt die Ansicht, daß das Mg-Asparaginat die zellulären Stoffwechselbedingungen schafft, die dann zu einer vermehrten intrazellulären K-Bindung führen, indem es Glykogenaufbau und Phosphatsynthese steigert. Die Wirksamkeit von K-Asparaginat soll durch Mg-Asparaginat potenziert werden können und die Wirkungsdauer sich damit wesentlich verlängern.
Nicht ganz klar ist, warum gerade am Herzen der Effekt von K-M-A so außerordentlich deutlich und lang anhaltend ist. Nach Experimenten von Terner, Eggleston und Krebs (53) an Gehirnschnitten und der isolierten Retina fördert Glutamat oder Asparaginat die Aufnahme von K-Ionen in die Zelle. Und zwar ist gerade die Wirkung der Asparaginsäure in ihrer Umwandlung in Glutaminsäure zu suchen. Vielleicht besteht im Herzmuskel ein besonderes Carriersystem, das die Aminosäure mit dem Elektrolyt in die Zelle einschleust.
Die AS ist offenbar nicht bedeutungslos, wie dies schon verschiedentlich beobachtet wurde, denn mit K-Mg-Chlorid läßt sich kein eindeutiger Effekt erzielen (32).
Das Membranpotential schwankt nur in engen Grenzen, ein Zeichen für den guten Regulationsmechanismus des Herzmuskels. Hier sind intrazelluläre Kaliumaufnahme und extrazelluläre Kaliumvermehrung in ihrem Verhältnis etwa gleich geblieben. Der Wassergehalt wird im Herzen ebenfalls sehr konstant gefunden, während die Gesamtbase erheblich zugenommen hat.

4.2.3. Intrazelluläre Elektrolytänderungen nach 1000 mg K-Mg-Cl/kg :

Entsprechend der hohen Kaliumzufuhr ist die extrazelluläre Kaliumvermehrung ebenfalls sehr ausgeprägt. Eine intrazelluläre Kaliumzunahme geringen Grades ist in Niere (Anstieg um 4,2 %) und Herz (Anstieg nach 1 h um 4,4 %, nach 2 h um 7,5 %) nachweisbar. Sie ist aber prozentual deutlich geringer als die extrazelluläre Kaliumerhöhung. Es besteht also kein von K_e bestimmtes Fließgleichgewicht zwischen EZR und IZR.

Bei gleicher K-Dosierung ist ein intrazelluläres Eindringen von Kalium nach K-Mg-Cl im Vergleich zu K-M-A nicht nachweisbar. In allen Geweben ist dementsprechend als Ausdruck der Störung $K_i:K_e$ das Membranpotential stark erniedrigt.
Diese Befunde deuten darauf hin, daß erst die Kombination von Kalium und Magnesium mit der Asparaginsäure zu einem optimalen Effekt führt.
Weiter fällt eine Verminderung des Gesamtgewebswassers im Herzmuskel auf, verbunden mit signifikanter Na_i-Verminderung, die aber möglicherweise nur durch die Berechnung bedingt ist (wenn der EZR zu hoch angesetzt wurde). In der Leber ist die Wasserverminderung ebenfalls nachweisbar, in der Muskulatur dagegen nur angedeutet.
Nach Greeff und Knippers (18) ist die K-M-A-Wirkung in dem Zusammenspiel von Kalium- und Magnesium-Ionen mit der Asparaginsäure zu suchen, weniger in der komplexen Bindung der Ionen an die Asparaginsäure. Laborit u.a. (23) stellen demgegenüber die Wirkung der Asparaginsäure im Intermediärstoffwechsel in den Vordergrund ihrer Deutung, indem sie die Stimulierung von Citronensäure- und Harnstoffzyklus in Leber und Geweben und die Förderung der Argininsynthese in der Niere und ebenfalls in der Leber besonders betonen.

5. Zusammenfassung :

Mit vorliegender Arbeit sollte die Wirkung eines Elektrolytschleppers (K-M-A) auf den intrazellulären K- und Na-Gehalt verschiedener Gewebe bzw. Organe der Ratte geprüft werden. Die Bestimmung der intrazellulären Elektrolyte erfolgte mit der von Burck 1961 angegebenen Methode, modifiziert für das Flammenphotometer "Eppendorf".
Die Untersuchungen wurden an 126 in verschiedenen Gruppen zusammengefaßten Albinoratten durchgeführt :

Serie I 25 O-Tiere zur Bestimmung der O-Werte von K und Na in Serum, Skelettmuskel, Leber, Niere und Herz.

Serie II 31 Tiere, die eine Dosis von 300 mg K^+/kg Körpergewicht i.p. erhielten.

Serie III 54 Tiere, denen eine Dosis von 1000 mg K^+/kg Körpergewicht gegeben wurde.

Serie IV Kontrollgruppe, bestehend aus 16 Tieren; hier kam K-Mg-Cl in der Dosis 1000 mg K^+/kg zur Anwendung.

Serumgewinnung und Gewebeentnahme (Skelettmuskel, Leber, Niere, Herz) erfolgten 1, 2, 4, 8 und 24 h nach i.p. Applikation der Substanzen.
Neben den Serum- und Gewebe-Elektrolyten wurde das Gesamtgewebswasser bestimmt, außerdem das Membranpotential und die Gesamtbase berechnet.

Ergebnisse :

Nach einer Dosis von 300 mg K^+/kg in Form von K-M-A fanden sich keinerlei Änderungen der untersuchten Größen gegenüber den jeweiligen O-Werten. Dies wurde mit der im Vergleich zum extrazellulären K-Gehalt zu geringen Dosis begründet.
Bei Steigerung der Dosis auf 1000 mg K^+/kg nahm in Niere und besonders lange anhaltend in der Herzmuskulatur (während der ersten 24 h p.inj.) das intrazelluläre Kalium signifikant zu, das intrazelluläre Natrium kurzfristig signifikant ab. In der Leber wurde eine deutliche Steigerung des intrazellulären Na 2 und 4 h p.inj. beobachtet.

Das Membranpotential sank - mit Ausnahme des Herzmuskels, wo es etwa auf gleichem Niveau blieb - in den übrigen Geweben in unterschiedlich starkem Maße, während die Gesamtbase zunahm.
Im Gesamtgewebswassergehalt wurde in der Leber eine kurzdauernde Verminderung, in der Niere dagegen eine deutliche Zunahme beobachtet.
Bei der Dosierung 1000 mg K^+/kg in Form des K-Mg-Cl traten mit Ausnahme einer statistisch zu sichernden Verminderung des intrazellulären Na im Herzmuskel, des Gesamtgewebswassers in Herzmuskel und Leber und starken Membranpotential-Erniedrigungen in allen vier Geweben keine Änderungen der untersuchten Größen auf.
Der Aussagewert der Na_i-Änderungen erfährt allerdings eine Einschränkung, da bei der Berechnung mit einem angenommenen EZR gearbeitet wurde, EZR-Verschiebungen aber anzunehmen sind.
K-M-A führt, allerdings nur in hoher Dosierung, bei der gesunden Ratte in einigen Geweben zur intrazellulären K-Erhöhung. Demnach erscheint auch bei intrazellulärem K-Defizit ein Ausgleich damit möglich. Ein gleichartiger Effekt ist durch K-Mg-Cl nicht zu erzielen, so daß für den bis jetzt nicht völlig geklärten Wirkungsmechanismus von K-M-A offensichtlich das Zusammenwirken der drei Komponenten Kalium, Magnesium und Asparaginsäure von Bedeutung sein muß.

Literatur - Verzeichnis :

1. BAJUSZ, E. :
Nutritional Factors in the Pathogenesis of Cardiac Necrosis.
Z. Ernährungswissenschaft 2, 229 und 3, 1 (1962)

2. " " Elektrolytverschiebungsmechanismus im Herzmuskel und seine Bedeutung für Pathogenese und Prophylaxe nekrotisierender Cardiopathien.
Arzneimittelforschung 14, 1115 (1964)

3. BARTELS, H. :
Physiologie des Blutes,
in: Zoologie VIII/5
Walter de Gruyter, Berlin (1959)

4. BERNSTEIN, R.E. :
Potassium and Sodium Balance in Mamalian Red Cells.
Science 120, 459 (1954)

5. BLAND, J. H. :
Clinical metabolism of body water and electrolytes.
Saunders & Co., Philadelphia (1963)

6. BÜLBRING, E. :
Die Physiologie des glatten Muskels
Pflügers Archiv, ges. Physiol. 273, 1 (1961)

7. BURCK, H.C. :
Veraschungsschnellmethode zur flammenfotometrischen Bestimmung von Gewebsnatrium und -Kalium.
Klin. Wochenschrift 39, 751 (1961)

8. " " Die Beziehungen zwischen intrazellulärem osmotischen Druck und zellulärem Wasserwechsel. (Übersicht)
Klin. Wochenschrift 40, 761 (1962)

9. " " Die Zellschwellung als Folge des passiven Wasserwechsels. Ionenbilanzstudien an inkubierten Leberschnitten.
Virchows Arch. path. Anat. 336, 326 (1963)

10. DULCE, H. J. und GÜNTHER, Th. :
Altersabhängigkeit des zellulären Elektrolyt- und Wassergehaltes.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. u. Pharmak. 242, 207 (1961)

11. FENN, W. O., NOONAN, T.R., MULLINS, L.J. and HAEGE, L.F. :
The exchange of radioactive potassium with body potassium.
Am. J. Physiol. 135, 149 (1941)

12. FLINK, E. B., WATSON, C.J. :
A Method for the quantitative Determination of Hemoglobin and related Heme Pigments in Feces, Urin, and Blood Plasma.
Journal of biological Chemistry 146, 171 (1942)

13. GÁTI, T., GYENGE, K. und SÓS, J. :
Die Wirkung des Monokalium und Monomagnesium-DL-Asparaginats sowie verschiedener Na-, K-, Ca- und Mg-Salze auf die Größe des Coldpressorreflexes bei Ratten.
Arzneimittelforschung 15, 88 (1965)

14. GEBELEIN, H. und HEITE, H. J. :
Statistische Urteilsbildung
Springer-Verlag (1951)

15. GÖRÖG, P. und SZPORNY, L. :
Effect of Magnesium Asparaginate on Glucose and Fat Metabolism.
Arnzneimittelforschung 16, 1486 (1966)

16. GÖRÖG, P., EZER, E. and SZPORNY, L. :
Effect of Magnesium Asparaginate on the Coronary Circulation.
Arzneimittelforschung 16, 1488 (1966)

17. GREEFF, K., GROBECKER, H. und PIECHOWSKI, U. :
Membran-ATPase und intrazellulärer Kationengehalt von Katzenerythrozyten.
Naturwiss. 51, 42 (1964)

18. GREEFF, K. und KNIPPERS, R. :
Tierexperimentelle Untersuchungen mit K-Mg-Asparaginat. Verträglichkeit, Elimination und Einfluß auf die Toxizität herzwirksamer Glycoside.
Arzneimittelforschung 14, 1128 (1964)

19. HAGEMANN, E. und SCHMIDT, G. :
Ratte und Maus.
Versuchstiere in der Forschung.
Walter de Gruyter & Co., Berlin (1960)

20. HOFFMANN, G. :
Abriß der Laboratoriumstierkunde.
V.E.B. Gustav Fischer-Verlag, Jena (1961)

21. KLEINER, J. :Human Biochemistry, Mosby, St. Louis (1957)

22. " " Biol. Chemistry, New York, (1957)

23. LABORIT, H., WEBER, B., JOUANY, J., NIAUSSAT, P., BARON, C. :
Le métabolisme de l'ammoniaque et ses perturbations. Importance thérapeutique des sels de l'acide aspartique (Résumé d'une étude experimentale et clinique).
Presse Méd. 66, 2125 (1958)

24. LABORIT, H.L., OBRENOVITCH et LEGUEN, P. :
Variations des l'ammoniémie dans l'éprenve de la nage chez la Rat blanc.
Action des sels potassique et magnésien de l'acide DL-Aspartique.
C.R.Soc. Biol. 152, 1359 (1958)

25. LABORIT, H.L., OBRENOVITCH, LEGUEN, P., et JOUANY, J.M.;
Actions des sels potassiques et magnésiens de l'acide DL-Aspartique sur l'hyperammoniémie du choc hémmorragique expérimental.
C.R.Soc. Biol. 152, 942 (1958)

26. LABORIT, H.L., MOYNIER, R., TRZEBSKI, A., GUIOT, G. et BARON, C. :
Influence de la composition ionique du milieu extra-cellulaire et influence comparée de l'acide aspartique, de l'aspartate de potassium et du glucose sur l'épreuve de nage du Rat blanc.
C.R.Soc. Biol. 151, 1383 (1957)

27. LABORIT, H. :
Le traitement des insuffisances cardiovasculaires et de l'infarctus du myocarde par l'association insoline, glucose hypertonique, sels de potassium.
Presse Med. 71, 1 (1963)

28. LAMARCHE, M. et TAPIN, M. :
Action d'un mélange de sels de l'acide aspartique sur le coeur isolé de Cobaye.
C.R.Soc. Biol. 155, 377 (1961)

29. LARDY, H.A., and ZIEGLER, J.A. :
The enzymatic synthesis of phosphopyruvate from pyruvate.
J. biol. Chem. 159, 343 (1945)

30. LEUTHARDT, F. :
Lehrbuch der Physiologischen Chemie, 14. Auflage (1961),
Walter de Gruyter & Co., Berlin.

31. Med.-Chem.
Untersuchungsmethoden E. Merck, Darmstadt, 10. Auflage.

32. MIES, R., BECKER, H., und HAMACHER, J. :
Über den Wirkungsanteil der Einzelkomponenten am Gesamteffekt der inotropen Wirkung von Kalium-Magnesium-Asparaginat.
Archiv für exp. Pharmak. 255, 48 (1966)

33. NAKAHARA, M., YAMADA, S., SAKAHASHI, T., NKANISHI, Y., TOKITA, T., und YOSHIHARA, T. :
Die Effekte von Kalium- und Magnesium-asparaginat auf die zelluläre Erschöpfung der Skelettmuskulatur und ihr Mechanismus.
Arzneimittelforschung 14, 1191 (1964)

34. NAKAHARA, M., YOSHIHARA, T., TOKITA, T., NAKANISHI, Y., SAKAHASHI, H., SHIBATA, N. :
Difference in Action between D- and L-Potassium and Magnesium Aspar tates.
Arzneimittelforschung 16, 1491 (1966)

35. NIDA, v. S. :
Mineralhaushalt und Krebsprophylaxe .
Internat. Journal für prophylakt. Medizin und Sozialhygiene 1, 5/6, 141 (1957)

36. NIEPER, H.A. :
Physiologische Grundlagen und Indikationen der Magnesiumtherapie.
Med. Welt No. 7) 271 (1960)

37. " und Kj. BLUMBERGER :
Experimentelle Grundlagen und klinische Anwendung von Elektrolyt-Schlepperverbindungen.
Ärztliche Forschung 15, 125, 305, 507, 510.
(1961)

38. " und BLUMBERGER, Kj. :
Elektrolytschlepper in Experiment, Labor und Klinik.
Med. Welt Nr. 15, 813, Nr. 17, 966 (1962)

39. NIKOLITIS, I., und SZÂM, I. :
Die Wirkung von Kalium-Magnesium-Asparaginat auf die durch "cardiopathogene Diät" hervorgerufene experimentelle bioelektrische Gehirnaktivitätsstörung.
Arzneimittelforschung 15, 1025 (1965)

40. PAPE, J. :
Über die Bedeutung der asparaginsauren Kalium- und Magnesium-Salze für die Therapie des Myocard-Infarktes.
Med. Monatsschrift 17, 565 (1963)

41. PILLEN, D. :
Zur Pathogenese, Prophylaxe und Therapie des Herzinfarktes.
Med. Klinik 57, 1413 (1962)

42. QUASTEL, J. H. :
in : Bewußtseinsstörungen, herausgeb. Straub & Thölen, Stuttgart 1961

43. RAUEN, H. M. (Herausgeber):
Biochem. Taschenbuch
Springer Verlag Berlin, Göttingen, Heidelberg
(1956)

44. REIN, H. und SCHNEIDER, M. :
Physiologie des Menschen, 13/14. Auflage (1960)

45. Relatorium über Inzellon,
Dr. Franz Köhler-Chemie, 6146 Alsbach/Bergstraße.

46. SELYE, H. :
Elektrolyte, Stress und Herznekrose.
B. Schwabe, Basel (1961)

47. " " und BAJUSZ, E. :
Beiträge der Stressforschung zur Kardiologie.
Herznekrosen und ihre Verhütung.
Schw. med. Wchschr. 88, 1147 (1958)

48. " " und BAJUSZ, E. :
Provocation and prevention of potassium deficiency by various ions.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 88, 580 (1958)

49. SÓS, J., RIGÓ, J., und GÁTI, T. :
Die Wirkung von Asparaginatsalzen auf die experimentelle Hypertonie, die myocardiale Veränderung und den Serum-Elektrolytgehalt von Ratten.
Arzneimittelforschung 14, 1134 (1964)

50. STAIB, E., DIETRICH., R., NAST, A., BERNARD, M., und STAIB, I. :
Elektrolytänderungen bei Narkosen mit Halothan im Vergleich mit Pentothal und Aether.
Arzneimittelforschung 11, 1060 (1961)

51. STAIB, I. :
Zur Pathophysiologie des mechan. Ileus.
Experimentelle Untersuchungen mit besonderer Berücksichtigung des Kreislaufes und des intrazellulären Elektrolythaushaltes.
Brun's Beiträge zur klin. Chirurgie, 212, 351 (1966)

52. SZÁM, I. und HOLLÓ, J. :
Die Wirkung von Kalium-Magnesium-Asparaginat bei experimentellem Lungenödem.
Arzneimittelforschung 15, 1224 (1965)

53. TERNER, C., EGGLESTON, L.V., and KREBS, H.A. :
The Role of Glutamic Acid in the Transport of Potassium in Brain and Retina.
Biochem. J. 47, 139 (1950)

54. VASKU, J., URBÁNEK, E. und DOLEZEL, S. :
Über den abweichenden Verlauf der Alarmreaktion im lymphoepithelialen und lymphoreticulären Gewebe unter dem Einfluß von K-Mg-Aspartat.
Arzneimittelforschung 16, 559 (1966)

55. WEBER, B., LABORIT, H., JOUANY, J.M., NIAUSSAT, P., et BARON, C. :
Action de certains sels de l'acide DL-aspartique sur l'intoxication aiguë par le chlorure d'ammonium.
C.R.Soc.Biol. 152, 1361 (1958)

56. WEBER, B., LABORIT, H., JOUANY, J.M., Niaussat, P., et BARON, C. :
Modifications des signes électrocardiographiques de l'infarctus du myocarde expérimental chez le Lapin par l'injection de sels de l'acide aspartique.
C.R. Soc. Biol. 152, 431 (1958)

57. WRIGHT, S. :
Samson Wright's Applied Physiolog y, 11th. Edition.
Oxford University Press, London, New York, Toronto (1965).

Hiermit danke ich Herrn Priv.-Doz. Dr. I. S t a i b
und Frau MTA K r u t z s c h aus dem Labor der
Chirurgischen Universitäts-Klinik Marburg für ihre
freundliche Unterstützung.

Lebenslauf

In Berlin-Lichterfelde wurde ich am 1. November 1938 als Tochter des Kaufmanns Richard Kretzschmar und dessen Ehefrau Käte, geb. Vielitz, geboren.
Die ersten Kindheitsjahre verlebte ich in meiner Heimatstadt. Nach dem Verlust der Wohnung wurde unsere Familie durch die Kriegswirren 1943 in ein Dorf im Riesengebirge verschlagen. Hier kam ich im Herbst 1944 in die Schule. Anfang 1945 erfolgte wegen des drohenden Russeneinmarsches die Umsiedlung nach Werder/Havel. Hier erlebten wir das Ende des Krieges und die ersten Nachkriegsjahre. Die unsicheren politischen Verhältnisse zwangen meine Eltern 1949 erneut zur Aufgabe der Wohnung. Nach kurzem Zwischenaufenthalt in West-Berlin siedelten wir im März 1950 nach Essen über, da mein Vater inzwischen von seiner Firma dorthin versetzt worden war.
Nach meinen Volksschuljahren in Werder und Berlin besuchte ich von 1950 - 1958 die Luisenschule in Essen, städt. Mädchengymnasium, an der ich im Februar 1958 die Reifeprüfung bestand.
Nach dem Abitur war ich zunächst mehrere Monate in England und begann dann im April 1959 in Essen eine 2-jährige Ausbildung als med.-techn. Assistentin, die ich 1961 mit dem Examen abschloß.
Während dieser Ausbildung faßte ich den Entschluß, Medizin zu studieren. Ich begann im SS 1961 in Köln mit dem Studium und blieb dort bis zum WS 1963/64. In Köln legte ich im WS 1961/62 die wissenschaftliche Vorprüfung ab und bestand im SS 1963 das Physikum. Im SS 1964 studierte ich an der FU Berlin. Im WS 1964/65 kam ich nach Marburg, wo ich am 7. Februar 1967 mein Studium erfolgreich mit dem Staatsexamen beendete.
Z.Zt. befinde ich mich zur weiteren Ausbildung in Berlin.

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren Professoren und Dozenten :

in Köln : Bauermeister, Bolt, Debuch, Fehér, Geist, Gohr, Hirsch, Jaumann, Jochheim, Kern, Kirchner, Klenk, Knipping, Kuhn, Kummer, Lentze, Meinrenken, Menke, Mies, Ortmann, Pfisterer, Rudolph, M. Schneider, Schümmelfeder, Tischendorf, Veit, Vogel.

in Berlin : Boschann, Bücherl, Falck, Franke, Gansau, Hommerich, Kindler, Kolb, v. Kreß, Lax, Loeschke, Maatz, Maßhoff, Pezold, B. Schmidt, Vogelsang.

in Marburg: Berendes, Bommer, Braun-Falco, Buchholz, Dölle, Exner, Gedigk, Ganz, Grüter, Hamm, Hartmann, Heuser, Hildebrandt, Jacob, Knauff, Lang, Linneweh, Lübbers, Mann, Marx, du Mesnil de Rochemont, Rohen, Schleyer, W. Schmid, Schrappe, Schwaiger, Siegert, Staib, Straub, Streicher, Stutte.